

PAT-NO: JP02000199760A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 2000199760 A

TITLE: ASSEMBLY AND METHOD FOR SEPARATING
COMPONENTS OF LIQUID
SAMPLE

PUBN-DATE: July 18, 2000

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

MILLER, HENRY

COUNTRY

N/A

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

BECTON DICKINSON & CO

COUNTRY

N/A

APPL-NO: JP11346950

APPL-DATE: December 6, 1999

INT-CL (IPC): G01N033/48, B01D017/038 , B01L003/14 ,
B04B005/02 , G01N001/10

ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a device and method for separating a fluid sample into a heavy portion and a light portion.

SOLUTION: This device includes a plurality of constitutional elements equipped with a container and the composite element within the container. The composite element is a separation member provided with at least two constitutional parts, more detailed, a bellows 72 accompanied by a sealing main body 91, a low density float and a high density ballast. A

fluid sample is distributed to the container, and the apparatus is subjected to centrifugal separation. By this constitution, centrifugal separation load deforms the sealing main body 91 of the separation member and the separation member moves through the fluid sample to be stabilized between the heavy and light portions of the fluid sample. The sealing main body 91 of the separation member returns to its first shape elastically by the completion of centrifugal separation load, and the seal main body 91 is engaged with the container to seal the same and the composite element separates the fluid sample into heavy and light portions.

COPYRIGHT: (C) 2000, JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-199760

(P2000-199760A)

(43) 公開日 平成12年7月18日 (2000. 7. 18)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	キーワード* (参考)
G 0 1 N 33/48		G 0 1 N 33/48	J
B 0 1 D 17/038		B 0 1 D 17/038	
B 0 1 L 3/14		B 0 1 L 3/14	
B 0 4 B 5/02		B 0 4 B 5/02	A
G 0 1 N 1/10		G 0 1 N 1/10	H
審査請求 未請求 請求項の数6 O L 外国語出願 (全 66 頁)			

(21) 出願番号 特願平11-346950

(22) 出願日 平成11年12月6日 (1999. 12. 6)

(31) 優先権主張番号 60/1110, 928

(32) 優先日 平成10年12月5日 (1998. 12. 5)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 60/1110, 934

(32) 優先日 平成10年12月5日 (1998. 12. 5)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 595117091

ベクトン・ディキンソン・アンド・カンパニー

BECTON, DICKINSON AND COMPANY

アメリカ合衆国 ニュー・ジャージー

07417-1880 フランクリン・レイクス

ベクトン・ドライブ 1

(74) 代理人 100077481

弁理士 谷 義一 (外2名)

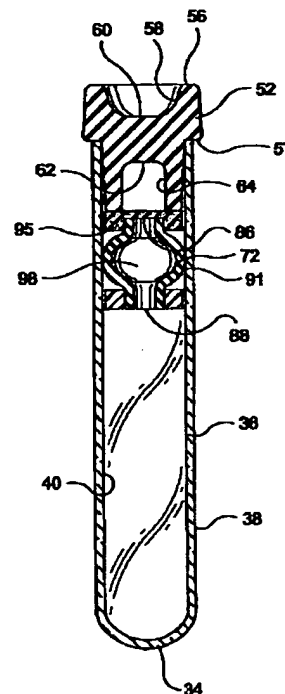
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 流体サンプルの成分分離用アセンブリおよび方法

(57) 【要約】

【課題】 流体サンプルを重い部分と軽い部分とに分離するための装置および方法である。

【解決手段】 本装置は、容器と容器内の複合要素とを備える複数の構成要素を含む。複合要素は、少なくとも二つの構成部品、より詳細には、シール本体を伴うペローズ、低密度フロートおよび高密度バラストを備える分離体である。流体サンプルは容器に配分され、装置が遠心分離にかけられる。それにより、遠心分離荷重が分離体のシール本体を変形させ、分離体は流体サンプルを介して移動し、流体サンプルの重および軽部分間に安定する。分離体のシール本体は、遠心分離荷重の終了により、その最初の形状に弾性的に戻り、シール本体は容器に封止係合し、複合要素は流体サンプルの重および軽部分を分離する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 流体サンプルを高比重相および低比重相に分離するアセンブリであって、

ベローズ、フロートおよびバラストを備える分離体要素を備え、

前記ベローズは対向する第一および第二の端部、前記端部間に延びるシール本体および前記ベローズを通して延びる中央通路を備え、

前記フロートは前記ベローズの前記第一の端部に取付けられており、かつ、前記バラストは前記ベローズの前記第二の端部に取付けられていることを特徴とするアセンブリ。

【請求項2】 流体サンプルを高比重相および低比重相に分離するアセンブリであって、

開口端部、閉鎖端部、内径、外径および前記開口端部と前記閉鎖端部との間に延びる側壁を備えるチューブ、前記側壁は外面と内面とを備え、

前記チューブの前記開口端部に配置された閉鎖体、遠心分離力の作用のもと、前記チューブ内を軸方向に移動可能な分離体要素、

前記分離体要素は、前記分離体の上および下の前記チューブ内の圧力差に応じて、環状のシールとその周りの開放通路とを選択的に提供し、

前記分離体要素は、ベローズ、フロートおよびバラストを備え、

前記ベローズは、対向する第一および第二の端部、前記端部間に延び前記分離体の上および下の圧力の異同に応じて選択的に前記チューブの前記側壁の前記内面との締め込みおよび開放通路をもたらしシール本体、および前記ベローズを通して延び前記流体サンプルを前記アセンブリに導く中央通路を備え、

前記フロートは前記ベローズの前記第一端部に取付けられ、前記流体サンプルの比重より小さい密度を備え、

前記バラストは、前記ベローズの前記第二の端部に取付けられ、前記流体サンプルの比重より大きな密度を備えることを特徴とするアセンブリ。

【請求項3】 流体サンプルを高比重相および低比重相に分離する方法であって、(a) 開口端部、閉鎖端部、内径、外径および前記開口端部および前記閉鎖端部の間に延在する側壁を備え、かつ、外面および内面を備えるチューブをもたらし、(b) 再密封可能な隔壁を含み前記チューブの前記開口端部に配置された閉鎖体をもたらし、(c) ベローズ、フロートおよびバラストを備える分離体要素をもたらし、ここで、前記ベローズは、対向する第一および第二の端部、前記端部間に延び前記分離体の上および下の圧力の異同に応じて選択的に前記チューブの前記側壁の前記内面との締め込みおよび開放通路をもたらしシール本体、および前記ベローズを通して延び前記流体サンプルを前記アセンブリに導く中央通路を備え、再密封可能な隔壁を備える前記フロート

は、前記ベローズの前記第一の端部に取付けられ、前記バラストは前記ベローズの前記第二の端部に取付けられており、(d) 前記シール本体が前記内壁と締め込みとなるよう前記分離体を前記チューブ内にもたらし、(e) 前記閉鎖体と前記フロートとを穿刺するニードルをもたらし、(f) サンプルが前記ニードルおよび前記ベローズの前記中央通路を通して、前記チューブの前記本体に入るように、前記チューブに流体サンプルを配分し、(g) 前記閉鎖体の前記隔壁と前記フロートが再密封するよう前記アセンブリから前記ニードルを除去し、(h) 前記シール本体が前記チューブの前記内壁から離れ、前記分離体が前記チューブ内を軸方向に移動し、それによって、サンプルの低密度成分がチューブの下方に移動するよう前記分離体を伴う前記チューブを遠心分離にかけ、および(i) 前記遠心分離を終了することで、前記シール本体がその非変形状に膨張し、前記チューブの前記内壁に対してシールし、それにより、前記流体サンプルの前記高密度および低密度成分の間に障壁を作り出すステップを備えることを特徴とする方法。

【請求項4】 流体サンプルをより高比重相と低比重相とに分離する分離体であって、ベローズ部材、バラスト部材、浮揚部材を備える分離体要素を備え、前記ベローズ部材は、底部、頂部、前記頂部および前記底部間に延在するシール本体、および、初期には円錐凸状の頂部壁を前記頂部に備え、前記浮揚部材は、頂部、底部および前記両端間を連続的に延びる中央通路を備え、前記バラスト部材は、頂端部、底端部、前記頂端部と前記底端部間に延びる側壁、および、前記頂端部と前記底端部間に延びる前記側壁に囲まれた中央通路を備え、そして前記ベローズ部材は前記ベローズ部材の前記凸状の頂部壁内に嵌められ、前記バラスト部材は前記浮揚部材を囲むべく連結され、それにより、中央通路が前記凸状の頂部壁から前記バラスト部材の前記底端部まで延在することを特徴とする分離体。

【請求項5】 流体サンプルを高比重相および低比重相に分離するアセンブリであって、

開口端部、閉鎖端部、内径、外径および前記開口端部と前記閉鎖端部との間に延びる側壁を備えるチューブ、前記側壁は外面と内面とを備え、

前記チューブの前記開口端部に配置され、前記分離体の前記ベローズ部材と係合する手段を備えた閉鎖体、遠心分離力の作用のもと、前記チューブ内を軸方向に移動可能な分離体要素、

前記分離体要素は、前記分離体の上および下の前記チューブ内の圧力差に応じて、環状のシールとその周りの開放通路とを選択的に提供し、

前記分離体要素は、ベローズ部材、バラスト部材および

浮揚部材を備え、

前記ベローズ部材は、底部、頂部、前記頂部および前記底部間に延びるシール本体、および初期には円錐凸状の頂壁を前記頂部に備え、

前記浮揚部材は、頂部、底部、および前記両端部間に連続的に延在する中央通路を備え、

前記バラスト部材は、頂端部、底端部、および前記頂端部および前記底端部間に延在する側壁および前記頂端部および前記底端部間に延在する前記側壁に囲まれた中央通路を備える、ことを特徴とするアセンブリ。

【請求項6】 流体サンプルを高比重相および低比重相に分離する方法であって、(a) 開口端部、閉鎖端部、内径、外径および前記開口端部および前記閉鎖端部の間に延在する側壁を備え、かつ、外面および内面を備えるチューブをもたらし、(b) ベローズ部材、バラスト部材、浮揚部材を備えた分離体をもたらし、前記ベローズ部材は、底部、頂部、前記頂部および前記底部間に延びるシール本体、および初期には円錐凸状の頂壁を前記頂部に備え、前記浮揚部材は、頂部、底部、および前記両端部間に連続的に延在する中央通路を備え、前記バラスト部材は、頂端部、底端部、および前記頂端部および前記底端部間に延在する側壁および前記頂端部および前記底端部間に延在する前記側壁に囲まれた中央通路を備えるものであり、(c) 再密封可能な隔壁を含み前記チューブの前記開口端部に配置された閉鎖体をもたらし、(d) 前記分離体を前記閉鎖体に係合させ、

(e) 前記閉鎖体およびフロートを穿刺するニードルをもたらし、(f) サンプルが前記ニードルおよび前記ベローズの前記中央通路を通して、前記チューブの前記本体に入るように、前記チューブに流体サンプルを配分し、(g) 前記閉鎖体の前記隔壁と前記フロートが再密封するよう前記アセンブリから前記ニードルを除去し、(h) 前記シール本体が前記チューブの前記内壁から離れ、前記分離体が前記チューブ内を軸方向に移動し、それによって、サンプルの低密度成分がチューブの下方に移動するよう前記分離体を伴う前記チューブを遠心分離にかけ、および(i) 前記遠心分離を終了することで、前記シール本体がその非変形状に膨張し、前記チューブの前記内壁に対してシールし、それにより、前記流体サンプルの前記高密度および低密度成分の間に障壁を作り出すステップを備えることを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、流体サンプルの重部分および軽部分を分離する装置と方法に関する。さらに詳しくは、本発明は流体サンプルを採集し、移送する装置と方法に関し、これによって、流体サンプルの軽部分から重部分の分離を生じさせるために、装置と流体サンプルは遠心分離器にかけられる。

【0002】

【従来の技術】診断テストでは、患者の全血液から、血清または血漿、すなわち、軽相成分および赤血球、すなわち、重相成分などの成分に分離することが要求される。全血液のサンプルは、典型的には真空採集チューブあるいは注射器に接続されたカニューレまたはニードルを通して、静脈穿刺によって採集される。血清または血漿、および赤血球への血液の分離が、分離体内での注射器あるいはチューブの回転によって行なわれる。そのような装置は、個々の成分の後続の検査のために成分を分離されたまま維持するべく、分離されているサンプルの二相に隣接する領域に動く防壁を使用している。

【0003】様々な装置が、流体サンプルの重相および軽相間の領域を分離するために、採集チューブの中で使用されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】最も広範に使用されている装置は、チューブ内におけるポリエステルゲルのような、揺変性ゲル材料を含む。現在のポリエステルゲル血清分離チューブは、ゲルを調合し、チューブに充填するために特別な設備を必要としている。さらに、商品の有効期間は、時間が経過した血球が、ゲル集合体から解放されることで制限されている。これらの血球は、分離された血清より小さい比重量を有し、血清の中で浮遊し、チューブ内に採集されたサンプルの臨床検査の際に使用される機器プローブのような測定機器を詰まらせる可能性がある。かかる詰まりは、詰まりを除去するのに機器にとって相当な不稼働時間となる。

【0005】全ての分析に対して完全に化学的に不活性であるゲルは市販されていない。採取されるとき、ある薬品が血液サンプルの中に存在すると、ゲルとの接触面で不都合な化学反応が起こりうる。

【0006】それゆえ、(i) 血液サンプルを分離するために容易に使用され、(ii) 保管および積み出しの間、温度に無関係であり、(iii) 放射線殺菌に対して安定しており、(iv) 揺変性ゲル防壁の特質を利用するが、分離された血液成分と接触するようにゲルを設置することによる多くの不利益を避け、(v) 遠心分離の間、サンプルの重および軽量相の混濁を最小限にし、(vi) 分離装置に対して、低および高密度材料の付着を最小限にし、(vii) 従来の方法および装置より時間がかからずに、防壁を形成する位置に移動でき、(viii) 従来の方法および装置より、細胞汚濁の少ない、澄んだ標本を提供することができ、そして、(ix) 標準のサンプル設備と共に使用できる分離装置の必要性が存する。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、流体サンプルを高比重相と低比重相とに分離する方法とアセンブリに関する。望ましくは、本発明のアセンブリは複数の構成

要素を備える。好ましくは、アセンブリは容器と複合要素とを備えている。

【0008】最も好ましくは、容器はチューブであり、複合要素は、流体サンプルの部分と分離するために遠心力の下にチューブ内を移動するように配置された分離体である。

【0009】最も好ましくは、チューブは、開口端部、閉鎖端部および開口端部と閉鎖端部との間に延びる側壁を備えている。側壁は、外面と内面とを備える。チューブはさらに、再密封可能な隔壁をもってチューブの開口端部に嵌り合うように配置された閉鎖体を備えている。代わりに、チューブの両端は開いており、チューブの両端が弾性閉鎖体により密封されてもよい。チューブの少なくとも一つの閉鎖体は再密封可能な隔壁を含んでいる。

【0010】好ましくは、分離体要素は閉鎖体と共にチューブの開口端部に収容可能に位置されている。代わりに、分離体要素はまた、チューブの閉鎖端部に収容可能に位置されてもよい。

【0011】好ましくは、閉鎖体はさらに、分離体を保持するために、周方向に離間され内側に延びる複数の可撓性壁部または可撓性の完全なリングを有しチューブ内に延びる底凹部を含んでもよい。

【0012】好ましくは、分離体の要素は、 σ_t の目標比重に全体の比重を構成する。目標比重は流体サンプルを少なくとも二相に分離するのに必要とされる。

【0013】好ましくは、分離体は少なくとも一つ以上の異なる比重の領域を備えている。好ましくは、その領域の少なくとも一つは、目標比重より大きく、少なくとも一つは、目標比重より小さい。

【0014】好ましくは、分離体要素はトロイドあるいはベローズ、発泡体あるいはフロート、おもりあるいはバラストを備えている。ベローズは相対する第一および第二の端部と、両端部間に延在するシール本体を備えている。シール本体の外径は、シール係合のためにチューブの内径よりも大きい。最も好ましくは、シール本体は弾性特性を有する。

【0015】最も好ましくは、フロートはベローズの第一の端部に固設され、バラストはベローズの第二の端部に固設されている。

【0016】代わりに、ベローズは、再封止可能な隔壁*

$$\frac{D_{\text{before}} - D_{\text{during}}}{D_{\text{before}}}$$

ここで、 ΔD_m は約5%から約20%である。

【0027】それゆえ、シール本体の横断直径の変化は、シール本体の歪んでいない横断直径に比例する。比率は約0.03から0.20までである。

【0028】望ましくは、バラストは、ポリ塩化ビニ

*である第一の端部と開口した第二の端部を備える。

【0017】好ましくは、分離体は、チューブ内のいかなる位置にも最初は設置され得る。最も好ましいのは、分離体が、シール本体とチューブの内径間の締め込みによって、チューブの頂部の位置に保持されている。

【0018】好ましくは、分離体は、第一の端部からシール本体を通りベローズの第二の端部まで延びる中央通路を有する。

【0019】好ましくは、ベローズは約0.8から約1.2の比重を有する。最も好ましくは、ベローズは、約100psiから約500psiで50%伸張率（ヤング率）を有するエラストマから作られている。

【0020】望ましくは、シール本体は、天然または合成エラストマあるいは混成のエラストマから成り、対象の流体サンプルに対し不活性であり、かつ、可撓性がある。

【0021】好ましくは、シール本体は定性剛性を備え、以下のように表される：

【0022】

【数1】

$$S^* = \frac{k}{a\rho_w D^2}$$

ここで、 S^* は無次元剛性係数で、 K はベローズを所与の長さ至ませるに必要な力、 a は加えられた加速度、 D はシール本体の直径、および ρ_w は水の密度である。

【0023】望ましくは、シール本体の定性剛性は、約0.00006から約190である。

【0024】好ましくは、シール本体は、軸方向に加えられる荷重のような、印加荷重のもとで、特徴的な、すなわち、半径方向の歪みを受けるようにされる。この特徴的な半径方向の歪みは、シール本体の横断直径における変化に対するシール本体の長さの変化として定義される。好ましくは、シール本体は、約1.5から約3.5の特徴的な、すなわち、半径方向の歪み比を有する。

【0025】好ましくは、シール本体は、遠心分離力のような印加荷重にさらされ、シール本体の軸方向変形を引き起こすとき、横断直径における変化は以下のように表される：

【0026】

【数2】

$$X \text{ 100\%} = \Delta D_m$$

※ル、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ステンレススチール、ポリエステルおよびそれらの混合物であって、実質的に剛く成形可能な熱可塑性材料であり、対象の流体サンプルに不活性である。最も好ましくは、バラストは高密度物質

である。好ましくは、バラストは、分離体の中央通路と干渉しないように、ベローズの第二の端部のまわりに取り付けられる。最も好ましくは、バラストは約1.1から約7.9までの有効な比重を有する。

【0029】望ましくは、フロートは、ベローズの第一の端部に取付られ、それによりフロートは中央通路と直接連通する。好ましくは、フロートは分離体の中央通路から空気を流出させる小孔を備えている。最も好ましくは、フロートは約0.06から0.95の密度を有する。好ましくは、フロートは、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、発泡体、空気内包システム、あるいは、再密封する混合材料のような低密度物質である。

【0030】好ましくは、分離体は、約1.028から約1.09 g/ccの総比重を有し、結果的に、分離体は、考察中、流体サンプルの重および軽相間のほぼ境界に遠心力下で静止することになる。

【0031】好ましくは、分離体は全体として、約300 gから約3000 gまでの印加加速によって生み出された荷重のもとで機能する。

【0032】好ましくは、分離体は、最初はチューブの頂部領域に固設され、閉鎖体と整列している。分離体はチューブ頂端部に嵌め合わされており、それによって分離体のベローズは、その変形していない状態で分離体の最大直径を提供し、チューブ側壁の内面と締め付け状態を有し得る。

【0033】使用の際には、流体サンプルがニードルによってアセンブリに入る。ニードルは閉鎖体および分離体のフロートを貫通する。サンプルはニードルおよびベローズの中央通路を通りアセンブリに入り、その後チューブの本体に入る。ニードルはアセンブリから引き抜かれ、閉鎖体の隔壁とフロートは再密封する。

【0034】アセンブリはその後、遠心分離にかけられる。遠心分離により加えられた力は、シール本体が分離体の異なる要素の浮力の差異により延びることにより、シール本体をチューブの内壁から分離させる。遠心分離のもとで、分離体はチューブを軸方向下方に閉鎖端部へ向かい所望の境界に移動する。

【0035】分離体が十分に移動すると、分離体の血液との接触を生じさせる。ベローズの第二の端部のバラストは、遠心分離荷重のもとで軸方向下方に動く。フロートにおける任意的な空気流出孔ないしはベローズの再密封可能な隔壁が、流体サンプル内に分離体が下降する速度を制御するように働く。

【0036】液体への分離体の浸入に続いて、フロートは、置換された流体によって、分離体には昇浮力を提供する。同時に、バラストは分離体に下向きに軸方向の力を提供する。組合された力はシール本体を軸方向に伸ばし、シール本体の内側への半径方向移動を生じさせる。この半径方向移動は、チューブの内壁との接触からシ-

ル本体を引き外し、結果としてシール本体はいかなる摩擦抗力なく軸方向に自由に動くようになる。

【0037】それゆえ、チューブの内壁および分離体の間に経路が形成され、分離体がチューブの下方に移動するにつれ、低密度成分が分離体を通過するのを可能とする。分離体の移動は、それが、低密度流体成分と高密度流体すなわち細胞/固体成分との間の位置、すなわち、その全体の密度と等しい位置に達したときに、終了する。遠心分離が終了すると、シール本体はその無変形の状態に拡張し、チューブの内壁に対しシールする。それにより、流体サンプルのより高および低密度成分間に障壁を創生する。

【0038】閉鎖体、分離体のフロートおよび中央通路と整列された、チューブ頂部の分離体の位置は、流体サンプルのチューブ内への直接充填を容易とする。かくて、流体サンプルは、分離体の外面領域に遠心分離されていない流体サンプルを曝すこと無くチューブ内に容易に配分される。

【0039】流体サンプルが血液の場合、細胞成分を含む高比重部分は、遠心分離後、分離体とチューブの底部との間に存す。細胞を含まない血清ないしは血漿を含む低比重部分は、分離体のフロートとチューブの頂部との間に存す。

【0040】本発明の分離体は、パラメータの有効範囲を有し、そのパラメータを定めるのに二つの主要な駆動方程式がある。

【0041】

【数3】

$$\sigma_1 V_1 = \sigma_f V_f + \sigma_s V_s$$

(conservation of mass)

(質量保存の法則)

【0042】

【数4】

$$((\sigma_f - \sigma_s) V_f - (\sigma_s - \sigma_s) V_s) \rho_w = \frac{\delta \cdot \Delta D \cdot k}{a}$$

(力の釣合いの式) 次の無次元パラメータが力の釣合いの式に代入され、

【0043】

【数5】

$$V_s^* = V_s / D^3; V_f^* = V_f / D^3; S^* = k / a \rho_w D^2$$

次を得る。

【0044】

【数6】

$$((\sigma_f - \sigma_s) V_f^* - (\sigma_s - \sigma_s) V_s^*) = \delta \cdot \frac{\Delta D}{D} \cdot S^*$$

50 全ての寸法の装置に対するプロトタイプを評価するた

め、次のように定義され： σ_t 、 σ_f 、 σ_s はベローズ、フロートおよびバラストのそれぞれの比重； V_t 、 V_f 、 V_s は、ベローズ、フロートおよびバラストのそれぞれの容積； ρ_w は水の密度； k は分離体のばね定数； a は印加加速度； δ は $\Delta L/\Delta D$ によって定義される歪率であり、 ΔL は長さの変化である。

【0045】方程式の左側は、材料とジオメトリの無数の組合せであり得、そして、右側の結果と等しければ、装置が機能すると結論付けられる。

【0046】方程式の右側に対する望ましい値は以下の通りである。

【0047】 δ が1.5から3.5、 $\Delta D/D$ が0.05から0.2、 S^* が0.043から0.220である。

【0048】代わりに、分離体要素は、ベローズ部材、バラスト部材および浮揚すなわちフロート部材を備えた装置を備えてもよい。

【0049】最も好ましくは、ベローズ部材は対向する力によって生じさせられる歪みを許容する材料および形状に作られている。

【0050】最も好ましくは、浮揚部材は、血液サンプルの血清内で浮揚することが可能になる成分密度を有している。好ましくは、浮揚部材は、発泡体のような低密度材料に似通うように、発泡体または材料あるいは混合材料等の低密度材料から作られている。

【0051】最も好ましくは、バラスト部材は、血液サンプルの中に沈下していくことが可能になる成分密度を有している。好ましくは、バラスト部材は、実質的に剛性の成形可能な熱可塑性材料のような高密度材料から作られている。そのような材料は、対象流体サンプルに不活性な、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ステンレススチール、ポリエステルおよびそれらの混合物を含むが限定されない。

【0052】最も好ましくは、分離体の構成要素は、バラスト部材および浮揚部材が連結され、中央通路がそれらを通り延びるように配置されている。ベローズ部材が中央通路への入口を覆い、そして、中央通路への入口を*

$$\frac{D_{\text{before}} - D_{\text{during}}}{D_{\text{before}}}$$

ここで、 ΔD_m は約5%から約20%である。

【0062】それゆえ、シール本体の横断直径の変化は、シール本体の歪んでいない横断直径に比例する。比率は約0.03から0.20までである。

【0063】望ましくは、バラスト部材は、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステルおよびそれらの混合物であって、実質的に剛く成形可能な熱可塑性材料であり、対象の流体サンプルに不活性である。最も好ましくは、バラスト部材は高※50

*横切って延在する穿刺可能な障壁をもたらししている。

【0053】最も好ましくは、分離体の構成要素は、適切な荷重下の間に、ベローズ部材を内側に歪ませ、チューブ内で軸方向に動くのを許容するべく対向する力を生み出すよう組立てられている。

【0054】最も好ましくは、分離体の総密度は、装置を流体サンプルの高および低密度間に位置させるべく目標密度 σ_t である。

【0055】望ましくは、ベローズ部材は天然または合成のエラストマあるいはその混合物からなり、対象の流体サンプルに対して不活性で、可撓性がある。

【0056】好ましくは、ベローズ部材は定性剛性を備え、以下のように表される。

【0057】

【数7】

$$S^* = \frac{k}{a\rho_w D^2}$$

ここで、 S^* は無次元剛性係数で、 k はベローズを所与の長さ歪ませるに必要な力、 a は加えられた加速度、 D はシール本体の直径、および ρ_w は水の密度である。

【0058】望ましくは、ベローズ部材の定性剛性は、約0.00006から約190までである。

【0059】好ましくは、ベローズ部材は、軸方向に加えられ荷重のような、印加荷重のもとで、特徴的な、すなわち、半径方向の歪みを受けるようにされる。この特徴的な半径方向の歪みは、ベローズ部材の横断直径における変化に対するベローズ部材の長さの変化として定義される。好ましくは、ベローズ部材は、約1.5から約3.5の特徴的な、すなわち、半径方向の歪み比を有する。

【0060】好ましくは、ベローズ部材は、遠心分離力のような印加荷重にさらされ、ベローズ部材の軸方向変形を引き起こすとき、横断直径における変化は以下のように表される：

【0061】

【数8】

$$X \text{ 100\%} = \Delta D_m$$

※密度物質である。最も好ましくは、バラスト部材は約1.1から約7.9までの有効な比重を有する。

【0064】望ましくは、浮揚部材は、約0.06から0.95の有効な比重を有する。好ましくは、浮揚部材は、発泡体、内包空気のような低密度物質である。

【0065】好ましくは、分離体は、約1.028から約1.09 g/ccの総比重を有し、結果的に、分離体は、考察中、流体サンプルの重および軽相間のほぼ境界に遠心力下で静止することになる。

【0066】好ましくは、分離体は全体として、約300gから約3000gまでの印加加速によって生み出された荷重のもとで機能するであろう。

【0067】好ましくは、分離体は、最初は閉鎖体の底凹部に固設されている。分離体は閉鎖体に嵌め合わされており、それによって分離体のベローズ部材は、その変形していない状態で分離体の最大直径を提供し、閉鎖体の底凹部と締め嵌め状態を有している。代わりに、分離体はチューブの閉鎖端部に釈放可能に位置されてもよい。

【0068】使用の際には、流体サンプルがニードルによってアセンブリに入る。ニードルは閉鎖体および分離体のベローズ部材を貫通する。サンプルはニードルおよび分離体の中央通路を通りアセンブリに入り、その後チューブの本体に入る。ニードルはアセンブリから引き抜かれ、閉鎖体の隔壁とベローズ部材は再密封する。

【0069】アセンブリはその後、遠心分離にかけられる。遠心分離により分離体に加えられた力は、分離体の移動につれての分離体への引張り力によりベローズ部材が延びることにより、分離体の閉鎖体からの別離とその初期位置からの移動とを生じさせる。遠心分離のもとで、分離体は閉鎖体から釈放される。分離体はチューブを軸方向下方に閉鎖端部へ向かって移動する。

【0070】分離体が十分に移動すると、分離体の血液との接触を生じさせる。中央通路に捕捉された空気は、分離体の流体へのさらなる沈みを妨げる浮力を生じさせる。しかしながら、捕捉された空気は、ニードルによりベローズ部材に生じしめられた傷を介して排出される。この空気の排出により分離体の流体内への移動が可能となる。

【0071】流体への分離体の浸入に続いて、浮揚部材は、置換された流体によって、分離体には昇浮力を提供する。同時に、バラスト部材は分離体には下向きに軸方向の力を提供する。組合された力はベローズ部材を軸方向に伸ばし、閉鎖体との接触からベローズ部材を引き外し、結果としてベローズ部材はいかなる摩擦抗力なく軸方向に自由に動くようになる。

【0072】それゆえ、チューブの内壁および分離体の間に経路が形成され、分離体がチューブの下方に移動するにつれ、低密度成分が分離体を通過するのを可能とする。分離体の移動は、それが、低密度流体成分と高密度流体すなわち細胞/固体成分との間の位置、すなわち、その全体の密度と等しい位置に達したときに、終了する。遠心分離が終了すると、ベローズ部材はその無変形の状態に拡張し、チューブの内壁に対しシールする。それにより、流体サンプルの高および低密度成分間に障壁を創生する。

【0073】閉鎖体、分離体の穿刺可能なベローズ部材および中央通路と整列された、チューブ頂部の分離体の位置は、流体サンプルのチューブ内への直接充填を容易

とする。かくて、流体サンプルは、分離体の外面領域に遠心分離されていない流体サンプルを曝すこと無くチューブ内に容易に配分される。

【0074】流体サンプルが血液の場合、細胞成分を含む高比重部分は、遠心分離後、分離体とチューブの底部との間に存す。細胞を含まない血清ないしは血漿を含む低比重部分は、分離体のベローズとチューブの頂部との間に存す。

【0075】本発明の分離体は、パラメータの有効範囲を有し、そのパラメータを定めるのに二つの主要な駆動方程式がある。

【0076】

【数9】

$$\sigma_t V_t = \sigma_f V_f + \sigma_s V_s$$

(conservation of mass)

(質量保存の法則)

【0077】

【数10】

$$(\sigma_f - \sigma_t) V_f - (\sigma_s - \sigma_t) V_s \rho_w = \frac{\delta \cdot \Delta D \cdot k}{a}$$

(力の釣合いの式) 次の無次元パラメータが力の釣合いの式に代入され、

【0078】

【数11】

$$V_t^* = V_t / D^3; V_f^* = V_f / D^3; S^* = k / a \rho_w D^2$$

次を得る。

30 【0079】

【数12】全ての寸法の装置に対するプロトタイプを評価するため、次のように定義され： σ_t 、 σ_f 、 σ_s はベローズ、フロートおよびバラストのそれぞれの比重； V_t 、 V_f 、 V_s は、ベローズ、フロートおよびバラストのそれぞれの容積； ρ_w は水の密度； k は分離体のばね定数； a は印加加速度； δ は $\Delta L / \Delta D$ によって定義される歪率であり、 ΔL は長さの変化である。

【0080】方程式の左側は、材料とジオメトリの無数の組合せであり得、そして、右側の結果と等しければ、装置が機能すると結論付けられる。

【0081】方程式の右側に対する望ましい値は以下の通りである。

【0082】 δ が1.5から3.5、 $\Delta D / D$ が0.05から0.2、 S^* が0.043から0.220である。

【0083】本発明のアセンブリは、ゲルを使用する既存の分離製品に対してを利点がある。特に、本発明のアセンブリは、検査体と干渉するかもしれないゲルと比較して、検査体と干渉しない。本発明のもう一つの貢献は、本発明のアセンブリは検査体をモニターする治療薬

と干渉しないことである。。

【0084】最も顕著には、流体サンプルを分離密度に分ける時間が、本発明のアセンブリとゲルを使用したアセンブリを比較すると、実質的により短い時間で達成されることである。

【0085】本発明の他の注目すべき有利性は、流体標本がゲルを使用する製品で時々みられる、低密度ゲル残留物に影響されないことである。

【0086】本発明の更なる貢献は、器具のプロープと干渉しない点である。

【0087】本発明のもう一つの貢献は、血液バンキングテスト用のサンプルがゲル分離体を使用する時より受け入れ易いことである。

【0088】本発明のもう一つの貢献は、血液サンプルのほぼ細胞を含まない血清部分が分離体の頂部面に露出され、かくて、医師に澄んだサンプルを提供することである。

【0089】加えて、本発明のアセンブリは、医師による付加的ステップすなわち処置を必要とせず、血液すなわち流体サンプルは、標準的な採集器具を使用して標準的な方法で取り出される。

【0090】

【発明の実施の形態】本発明は、他の特定の形式で具体化される可能性があり、詳細に説明される特定の具体例は単なる例であり、それらの具体例に限定されない。種々の他の具体例は、発明の範囲や趣旨から逸脱することなく、当業者には明らかであり、容易に作成される。発明の範囲は、添付の請求の範囲およびそれらの均等物により決定される。

【0091】本発明の1つの具体例は、図1から6に図解され、アセンブリ20はチューブ30、閉鎖体50および分離体70を備えている。

【0092】チューブ30は、頂縁部33を含む開口端部32、閉鎖端部34および開口端部と閉鎖端部との間に延びる側壁36を有している。側壁36は外面38および内面40を有する。チューブ30は中心軸「A」を有する容器を定めている。

【0093】チューブ30は、好ましくは、実質的に透明で硬質な材料から作られている。適した材料あるいはチューブは、ガラス、ポリスチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート等を含む。

【0094】閉鎖体50はチューブ30の開口端部32を覆って嵌り合うように配置されている。閉鎖体50は環状上部52と環状下部すなわちスカート54とを備え、環状上部52は側壁36の頂縁部33を超えて延在し、スカート54は環状上部52より小さい直径で、開口端部32に正しくストッパ50を保持するために、側壁36の内面内に延び内面40と締め嵌めを形成する。

【0095】環状上部52は、頂部の面領域56、および、面領域56から上部窪み領域60に向かって収束す

る側壁58を含む。窪み領域60は、最も好ましくは、ストッパに挿入され貫通するニードルの先端を方向付け、且つ、受け入れるために、薄い膜あるいは自己封止の隔壁である。

【0096】下部環状スカート部54は下部窪み62、内側壁面64、外側壁面66および底面68を定めている。窪み領域60と下部窪み領域62とは、ニードルが挿入され得る薄い膜ないしは自己封止の隔壁を定めている。自己封止の隔壁材料は、ニードルのような突刺し要素による穿刺を許容し、その後、突刺し要素が引き抜かれたとき、再封止する。

【0097】環状突部すなわち接合部57は、環状上部52および環状下部54を分けている。

【0098】好ましくは、閉鎖体は、天然ゴムエラストマー、合成熱可塑性および熱硬化性弾性材料から作られてもよい。好ましくは、閉鎖体は弾性エラストマー材料からできており、それにより、隔壁は自己封止性となる。

【0099】図6に示されるように、分離体70は弾性のトロイドすなわち弾性のベローズ72、低密度発泡体すなわち低密度フロート90、および高密度おもりすなわち高密度バラスト110を備えている。分離体の構成要素は、赤血球の密度より小さく、血液サンプルの血清の密度より大きい組合せ密度を呈す材料から形成されている。

【0100】ベローズ72は頂部分86、底部分88、および頂部分から底部分に延在するシール本体91を含み、中央通路98が両端とシール本体との間に延びている。

【0101】低密度フロート90は頂部分86に配置され、バラスト110は底部分88に配置される。バラスト110は、中央通路98を遮断しないで、底部分88を取り囲んでいる。低密度フロート90は、頂部分86に在り、中央通路98に直列に整列している。

【0102】低密度フロート90は、使用時に中央通路98から空気を出すための小孔95を備えている。

【0103】頂部分86の外径「a」と底部分88の外径「b」は、シール本体が変形されていない位置にあるとき、シール本体の外径「c」よりも小さい。

【0104】ベローズ72のシール本体91とチューブの内壁とは、締め嵌めを形成する。低密度フロートおよび高密度バラストはチューブの内壁には接触しない。

【0105】ベローズ72は、頂部分86を覆ってフロート90を、底部分88の外周部周りにバラスト110を取付けることにより組立られ得る。分離体はそこでチューブの開口端部に挿入される。半径方向の干渉を十分にとれば、シール本体のチューブ内壁との封止的係合を生じさせる。

【0106】図3に示されるように、流体サンプルAは、上部窪み領域60における閉鎖体50とフロートと

を貫通するニードルによって、チューブに配分される。図解のみの目的のために、液体サンプルは血液である。液体サンプルは、分離体の通路内に配分され、結果として、液体サンプルはチューブの閉鎖端部34と分離体との間に導入され、それにより、分離体の全ての構成要素の外表面は、流体サンプルとの接触を実質的に免れる。

【0107】図4に示されるように、アセンブリ20が、遠心分離すなわち軸方向の遠心分離力を受けると、分離体70のシール本体91は歪み、チューブの内壁から外れ、チューブ30の閉鎖端部34方向に下降する。10 分離体が下降する際、流体サンプルAの低比重部分Bが、分離体を通り越して上方に動く。空気は、ペローズの底部分が流体サンプルに接触するとき、通路内に捕捉される。この捕捉された空気は分離体のさらなる下降運動を制限するかもしれない。しかしながら、フロートの小孔は捕捉された空気が通路から逃げ出し得る経路を形成している。

【0108】分離体が下降する際、分離体のシール本体91はその直径を減少させ、チューブの内壁との締め込みを排除しながら歪む。このことは、チューブと分離体20との間に経路100を開き、分離体がチューブ下方に移動するにつれ、流体の低密度成分の分離体を通過する流れを可能とする。分離体の通路98内の残留低密度成分は、分離体を通して下方および上方に移動する。

【0109】図5および5Aに示されるように、遠心分離が終了した後、遠心分離荷重がなくなると、管状部分が非変形状態に向かって弾性的に戻り、図5に示すように、チューブ内壁の密封を生じさせる。かくて、分離体70は流体サンプルの低比重部分Bと高比重部分Cとの間の分割体として働く。

【0110】チューブ30は、凝固を促進したり遅らせたり、あるいは、特定の分析のためにサンプルを保存するべく、サンプルを調整するのに用いられるクエン酸塩、シリコン、ケイ酸塩、EDTA等のようなサンプル採集チューブに使用されている多数の添加物のほとんどと適合性がある。本発明において特定の用途のために一つ以上の添加物が用いられても、本発明の範囲内である。

【0111】図7ないし図13は本発明の別の具体例を表している。

【0112】図7-13に示されるように、別の具体例は、チューブ130、閉鎖体150および分離体170を備えるアセンブリ120を構成している。

【0113】チューブ130は、頂縁部133を含む開口端部132、閉鎖端部134および開口端部と閉鎖端部との間に延びる側壁136を有している。側壁136は外面138と内面140とを有している。チューブ130は、中心軸「A」を伴う容器を定めている。

【0114】チューブ130は、好ましくは、実質的に透明で硬質な材料から作られている。適した材料すなわ

ちチューブは、ガラス、ポリスチレン、ポリエチレンテフタレート、ポリカーボネート等を含む。

【0115】閉鎖体150はチューブ130の開口端部132を覆って嵌り合うように配置されている。閉鎖体150は環状上部152と環状下部すなわちスカート154とを備え、環状上部152は側壁136の頂縁部133を超えて延在し、スカート154は環状上部152より小さい直径で、開口端部132に正しくストッパ150を保持するために、側壁136の内面に延び内面140と締め込みを形成する。

【0116】環状上部152は、頂部の面領域156、および、面領域156から上部窪み領域160に向かって収束する側壁158を含む。窪み領域160は、最も好ましくは、ストッパに挿入され貫通するニードルの先端を方向付け、且つ、受け入れるために、薄い膜あるいは自己封止の隔壁である。

【0117】下部環状スカート部154は下部窪み162、内側壁面164、外側壁面166および底面168を定めている。窪み領域160と下部窪み領域162とは、ニードルが挿入され得る薄い膜ないしは自己封止の隔壁を定めている。自己封止の隔壁材料は、ニードルのような突刺し要素による穿孔を許容し、その後、突刺し要素が引き抜かれたとき、再封止する。

【0118】環状突部すなわち接合部157は、環状上部152および環状下部154を分けている。環状下部154の底面168には、分離体を最初に整列させ保持するために使用される把持手段169が配置されている。

【0119】好ましくは、閉鎖体は、天然ゴムエラストマー、合成熱可塑性および熱硬化性弾性材料から作られてもよい。好ましくは、閉鎖体は弾性エラストマー材料からできており、それにより、隔壁は自己封止性となる。

【0120】図12および13に示すように、分離体170はペローズ部材172、低密度の浮揚すなわちフロート部材190および高密度のおもりすなわちバラスト部材210を備えている。分離体の構成要素は、赤血球の密度より小さく、血液サンプルの血清の密度より大きい組合せ密度を呈す材料から形成されている。

40 【0121】浮揚部材190は頂部分211、底部分212および両端間に連続的に延びる中央通路214を備えている。

【0122】ペローズ部材172は、クラトン高分子化合物、ウレタンあるいはPVCのような破裂可能な弾性材料からなる。ペローズ部材172は、底部188、頂部186、頂部と底部間に延びるシール本体191、頂部186の初期的に円錐凸状の頂部壁199を含んでいる。

50 【0123】バラスト部材210は、頂端部221から底端部222にまで延在する円柱状の側壁221と頂端

部と底端部との間に延びる中央通路223とを備えている。

【0124】分離体は、バラスト部材210がペローズ部材172に嵌め合わされ、バラスト部材210の頂端部221が凸状の頂部壁199内に嵌め合わされ、そして、バラスト部材の底端部が浮揚部材の頂部分211に連結されて組立てられ、これにより、中央通路223が頂部壁199からバラスト部材210の底端部222まで延在する。

【0125】図9に示すように、流体サンプルAは、上部窪み領域160における閉鎖体150とペローズ部材172の円錐状頂部壁199とを貫通するニードルによって、チューブに配分される。図解のみの目的のために、液体サンプルは血液である。液体サンプルは、分離体の通路内に配分され、結果として、液体サンプルはチューブの閉鎖端部34と分離体との間に導入され、それにより、分離体の全ての構成要素の外面は、流体サンプルとの接触を実質的に免れる。

【0126】図10および11に示すように、アセンブリ120が、遠心分離すなわち軸方向の遠心分離力を受けると、シール本体は歪み、これにより、分離体は閉鎖体から外れ、チューブ130の閉鎖端部134方向に下降する。分離体が下降する際、流体サンプルAの低比重部分Bが、分離体を通り越して上方に動く。

【0127】分離体が下降する際、分離体のシール本体191はその直径を減少させ、チューブの内壁との締めを排除しながら歪む。このことは、チューブと分離体との間に経路300を開口させ、分離体がチューブ下方に移動するにつれ、流体の低密度成分の分離体を通過する流れを可能とする。分離体の通路223内の残留低密度成分は、分離体を通過して下方および上方に移動する。

【0128】遠心分離が終了した後、遠心分離荷重がなくなると、シール本体が非変形状態に向かって弾性的に戻り、図12に示すように、チューブ内壁の密封を生じさせる。かくて、分離体170は流体サンプルの低比重部分Bと高比重部分Cとの間の分割体として働く。

【0129】チューブ130は、凝固を促進したり遅らせたり、あるいは、特定の分析のためにサンプルを保存するべく、サンプルを調整するのに用いられるクエン酸塩、シリコン、ケイ酸塩、EDTA等のようなサンプル採集チューブに使用されている多数の添加物のほとんどと適合性がある。本発明において特定の用途のために

一つ以上の添加物が用いられても、本発明の範囲内である。

【0130】(実施例1)本発明のアセンブリは、分離機構としてゲルを使用している市販の製品と比較された。本発明の10のサンプルおよび市販の10のサンプルが使用された。市販の製品はVACUTAINER Brand PLUS SST (登録商標)チューブ (トレードマークおよび製造はベクトン・ディキンソン株式会社、フランクリンレイク、ニュージャージー) (カタログ番号367988)

【0131】ペローズ、フロートおよびバラストを備える本発明の分離体は射出成形方法を用いた別々のモールドから製造された。ペローズは、0.089の比重を有するGLS Dynaflex (登録商標) G6725 熱可塑性エラストマー化合物 (DYNAFLEX (登録商標) はトレードマークおよび製造はGLS株式会社、カーレイ、イリノイ) より製造された。フロートは、約0.809の比重になるように、Eastman LDPE1870-Aおよび3M Scotchli te™ glass bubbles S60 (SCOTCHLITE™ はトレードマークおよび製造は3M、セントポール、ミネソタ)の予め配合された混合体により製造された。バラストは、約1.335の比重を有する、Eastar (登録商標) MN058 copolyester (Eastar (登録商標) はトレードマークおよび製造はEastman ケミカル株式会社、キングスポート、テネシー) から製造された。

【0132】分離体は、分離体を受けるように設計されている閉鎖体と組み立てられ、そして、チューブに組み付けられた。

【0133】血液サンプルが、本発明と市販品の各々10のサンプルに注入された。各々のサンプルは、フロアーモデルの遠心分離器に配置され、1000RCFで5分間遠心分離された。本発明の分離体および市販品の分離体は適所に移動し、血清と赤血球/血餅間にシールを形成した。そこで、血清分析体が測定され、表1に報告されている。臨床化学において、分析体 (人間の血液成分) は測定され、人間の患者における病気の状態の診断と観察を助けるために使用される。表1の結果は、ゲル分離体を有しない本発明が、分離体としてゲルを含む市販品と、比較に値する血清分析評価を生じている。

【0134】

【表1】

表1

分析物 N=10	グルコース	BUN	クレアチニン	ナトリウム
本発明	124.2	14.5	1.0	138.1
PLUS SST	124	14.5	0.96	138.1

分析物 N=10	カリウム	塩化物	二酸化炭素	マグネシウム
本発明	4.4	101.5	22.9	1.65
PLUS SST	4.35	100.7	23.7	1.63

分析物 N=10	カルシウム	無機リン	全タンパク質	アルブミン
本発明	9.3	3.53	7.15	4.3
PLUS SST	9.3	3.57	7.15	4.2

分析物 N=10	ビリルビン	アルカリ ホスファターゼ	LDH, 合計	GGT	AST
本発明	0.7	65.2	163.5	23.2	26
PLUS SST	0.6	63.5	141.7	23.1	25.1

分析物 N=10	ALT	尿酸	鉄	トリグリセリド	コレステロール
試作品	25	4.3	99.9	127.1	199.6
PLUS SST	25	4.2	97.5	125.8	197.2

【0135】(実施例2)ペローズ、フロートおよびバラストを備える本発明の分離体は射出成形方法を用いた別々のモールドから製造された。ペローズは、0.089の比重を有するGLS Dynaflex(登録商標) G6725 熱可塑性エラストマー化合物(DYNALFLEX(登録商標)はトレードマークおよび製造はGLS株式会社、カーレイ、イリノイ)より製造されている。フロートは、約0.782の比重になるように、Dow LDPE9931およびUniroyal Chemical Celogen(登録商標) 754Aの予め配合された混合体により製造された。バラストは、約1.335の比重を有する、Eastar(登録商標) MN058 copolyester(Eastar(登録商標)はトレードマークおよび製造は Ea*40

* stmanケミカル株式会社、キングスポート、テネシー)から製造された。分離体は、分離体を受けるように設計されている閉鎖体と組み立てられ、そして、チューブに組み付けられた。アセンブリは組み立てられ、8.5mlの血液を抽出するレベルに真空引きされた。

【0136】血液サンプルは、各々サンプルに注入される。各々のサンプルは、フロアモデルの遠心分離器に配置され、3分間、遠心分離された。本発明の分離体および市販品の分離体は適所に移動し、血清と赤血球/血餅間にシールを形成した。そこで、血清分析体が測定され、表2に報告されている。

【0137】

【表2】

表2

分析物	リン脂質	BUN	クレアチニン	クレアチンキナーゼ	ナトリウム
本発明	209.9	13.23	0.71	108.9	139.7
PLUS SST	208.2	13.3	0.715	107.7	139.7

分析物	カリウム	塩化物	UIBC	コリンエステラーゼ	カルシウム
本発明	4.1	101.5	280.9	283.4	9.4
PLUS SST	4.1	101.5	277.2	281.8	9.4

分析物	無機リン	全タンパク質	アルブミン	直接型ビリルビン	全ビリルビン
本発明	4.1	7.3	4.41	0.165	0.683
PLU SST	3.4	7.2	4.39	0.163	0.685

分析物	ビリルビン	アルカリホスファターゼ	LDH, 合計	GGT	LAP	AST
本発明	0.165	184.6	325.2	17.95	56.1	23
PLUS SST	0.163	182.6	323.9	18	56.1	22.8

分析物	アミラーゼ	ALT	尿酸	鉄	トリグリセリド	コレステロール
本発明	197.2	21.3	56.1	89.5	94	183
PLUS SST	194.8	21.3	56.1	89.5	91.5	182.2

【0138】(実施例3)本発明のアセンブリは、分離機構としてゲルを使用している市販の製品と比較された。本発明のサンプルおよび市販のサンプルが使用された。市販の製品はVA CUTAINER Brand PLUS SST (登録商標)チューブ(トレードマークおよび製造はベクトン・ディキンソン株式会社、フランクリンレイク、ニュージャージ、カタログ番号367988)であった。ベロース、フロートおよびバラストを備える本発明の分離体は射出成形方法を用いた別々のモールドから製造された。ベロースは、0.089の比重を有するGLS Dynaflex (登録商標)G6725 熱可塑性エラストマー化合物(DYNAFL EX (登録商標)はトレードマークおよび製造はGLS株式会社、カーレイ、イリノイ)より製造された。フロートは、約0.782の比重になるように、Dow LD PE9931およびUniroyal Chemicals

*1 Celogen (登録商標) 754Aの予め配合された混合体により製造された。バラストは、約1.335の比重を有する、Eastar (登録商標) MN 058 copolyester (Eastar (登録商標)はトレードマークおよび製造はEastmanケミカル株式会社、キングスポート、テネシー)から製造された。40 分離体はチューブの底に位置された。

【0139】血液サンプルが、本発明と市販品の各々のサンプルに注入された。そして、各々のサンプルは、フロアモデルの遠心分離器に配置され、10分間遠心分離された。本発明の分離体および市販品の分離体は適所に移動し、血漿と赤血球との間にシールを形成した。血漿分析体が測定され、表3に報告されている。

【0140】

【表3】

表3

	グルコース		BUN		クレアチニン		ナトリウム	
	開始時	24時間	開始時	24時間	開始時	24時間	開始時	24時間
本発明 N=3	51	38	19	19	1.1	1.1	140	143
PLUS PST 対照 N=3	49	29	19	20	1.1	1.2	142	142

	カリウム		塩化物		カルシウム		無機リン	
	開始時	24時間	開始時	24時間	開始時	24時間	開始時	24時間
本発明 N=3	4.1	4.4	104	104	9.3	9.7	3.7	3.6
PLUS PST 対照 N=3	4.0	4.2	104	104	9.5	9.6	3.9	3.9

	全タンパク質		アルブミン		コレステロール		全ビリルビン	
	開始時	24時間	開始時	24時間	開始時	24時間	開始時	24時間
本発明 N=3	7.8	7.8	4.6	4.7	176	179	1.0	0.8
PLUS PST 対照 N=3	7.7	7.7	4.6	4.7	175	173	1.0	0.8

	1分間のパルス		LDH		GGT		AST	
	開始時	24時間	開始時	24時間	開始時	24時間	開始時	24時間
本発明 N=3	0.97	0.67	153	166	12	13	23	22
PLUS PST 対照 N=3	1.0	0.8	149	170	13	13	23	22

	ALT		尿酸		全鉄		トリグリセリド	
	開始時	24時間	開始時	24時間	開始時	24時間	開始時	24時間
本発明 N=3	17	18	3.8	4.1	351	352	82	87
PLUS PST 対照 N=3	17	17	3.7	4.0	344	353	81	83

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のアセンブリの斜視図である。

【図2】図1の線2-2に沿う、図1のアセンブリの縦断面図である。

【図3】図1の線2-2に沿う、図1のアセンブリの縦断面図であり、ニードルによるアセンブリ内への液体の分配を図解している。

【図4】遠心分離下のアセンブリおよび閉鎖体の把持手段からの分離体の釈放状態を図解している。

【図5】遠心分離後のアセンブリおよび流体サンプルの高および低比重への分離状態を図解している。

【図6】本発明のアセンブリの分解された要素の斜視図である。

【図7】本発明のアセンブリの代わりの実施例の斜視図である。

【図8】図7の線8-8に沿う図7のアセンブリの縦断面図である。

【図9】図7の線8-8に沿う、図7のアセンブリの縦断面図であり、ニードルによるアセンブリ内への液体の*50

*分配を図解している。

【図10】遠心分離下のアセンブリおよび閉鎖体の把持手段からの分離体の釈放状態を図解している。

【図11】遠心分離下のアセンブリおよび閉鎖体の把持手段からの分離体の釈放状態を図解している。

【図12】遠心分離後のアセンブリおよび流体サンプルの高および低比重への分離状態を図解している。

【図13】本発明のアセンブリの分解された要素の斜視図である。

【符号の説明】

20, 120 アセンブリ

30, 130 チューブ

32 開口端部

34 閉鎖端部

36 側壁

50, 150 閉鎖体

52, 152 環状上部

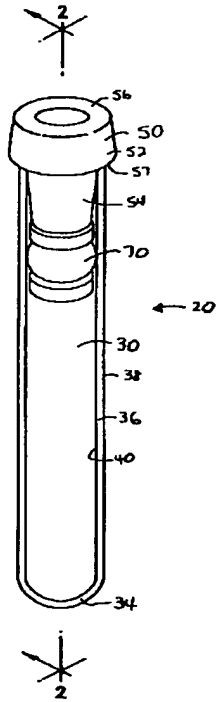
54, 154 スカート

60, 160 上部窪み領域

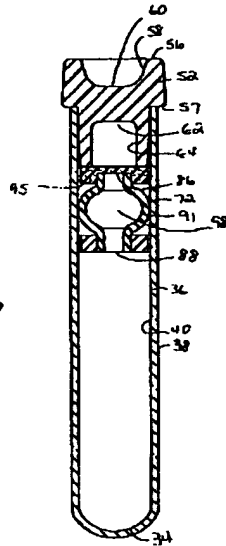
62、162 下部窪み領域
70、170 分離体
72、172 ペローズ
86 頂部
88 底部
90、190 フロート

91 シール本体
95 小孔
98 中央通路
100 開放通路
110、210 バラスト
199 頂部壁

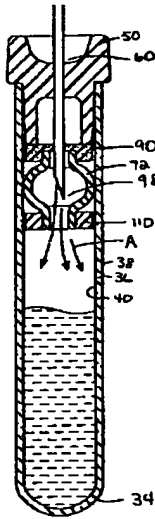
【図1】



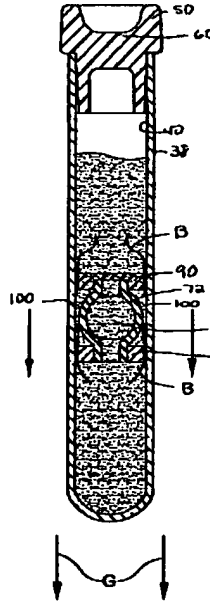
【図2】



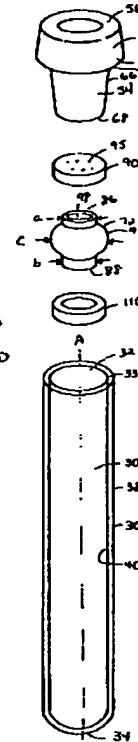
【図3】



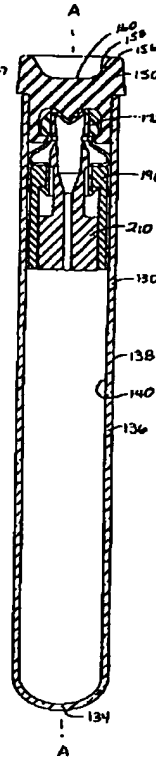
【図4】



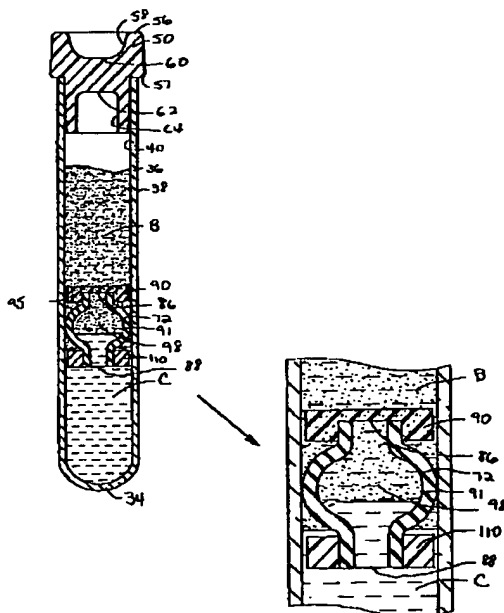
【図6】



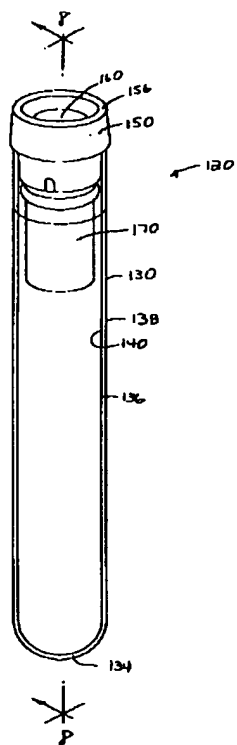
【図8】



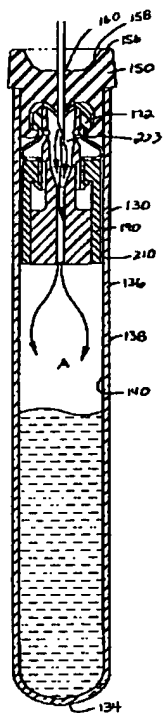
【図5】



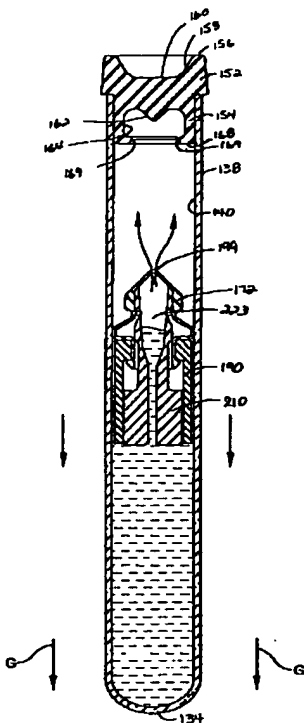
【図7】



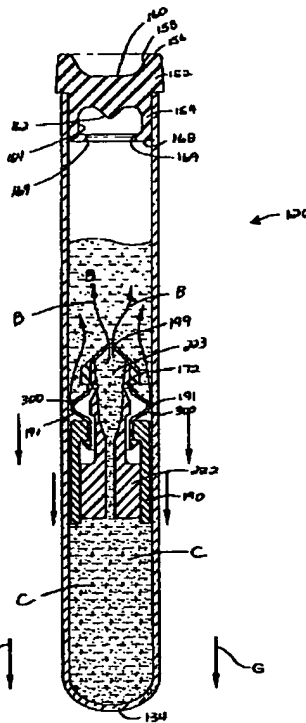
【図9】



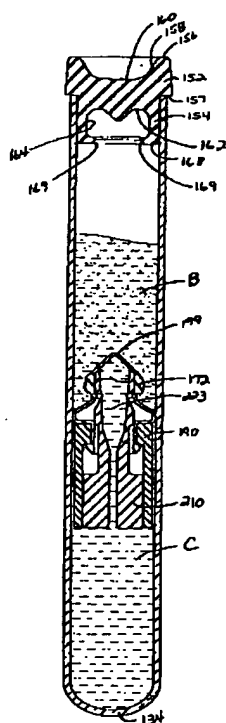
【図10】



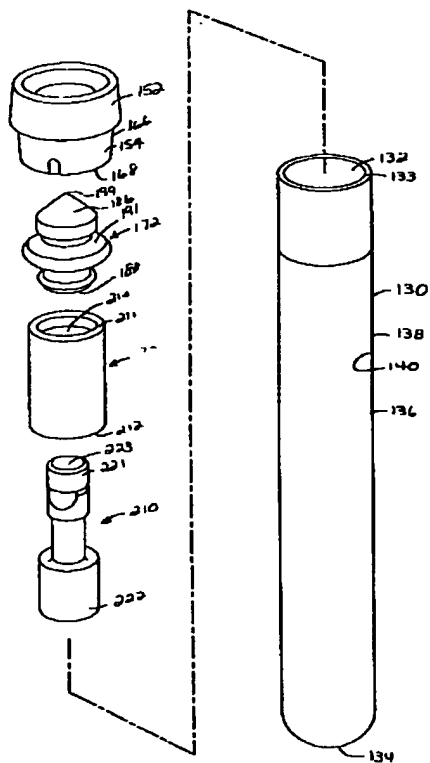
【図11】



【図12】



【図13】



【手続補正書】

【提出日】平成12年3月31日(2000. 3. 31)

【手続補正1】

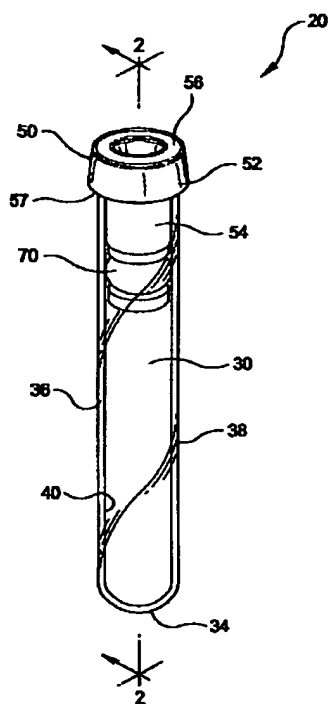
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

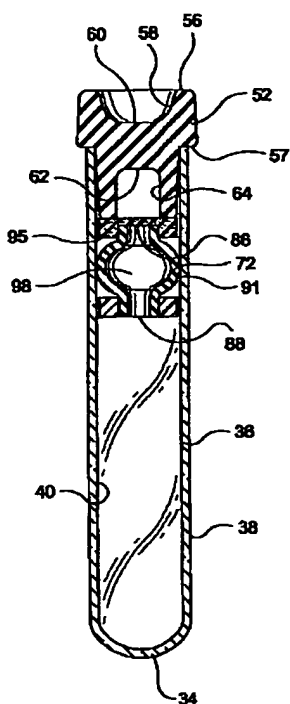
【補正方法】変更

【補正内容】

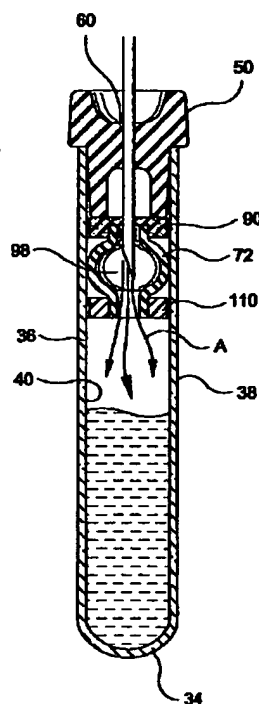
【図1】



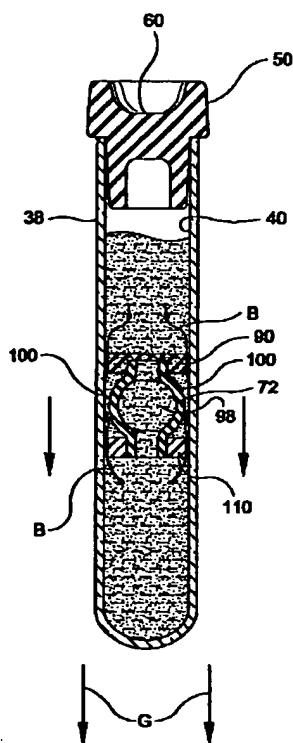
【図2】



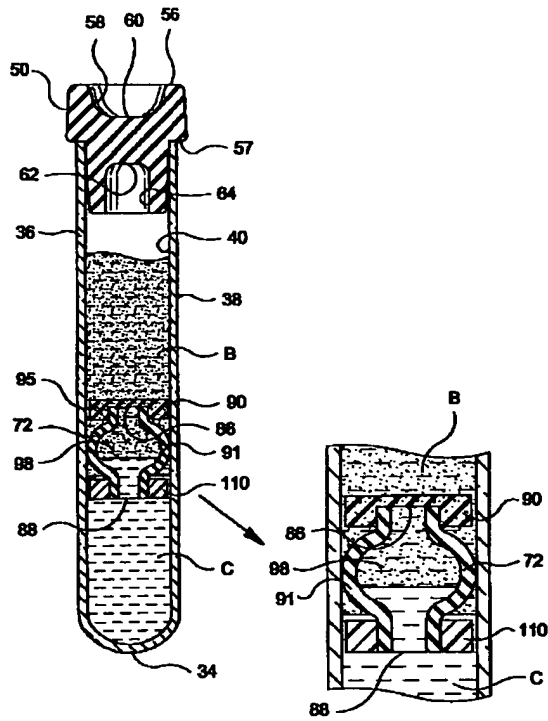
【図3】



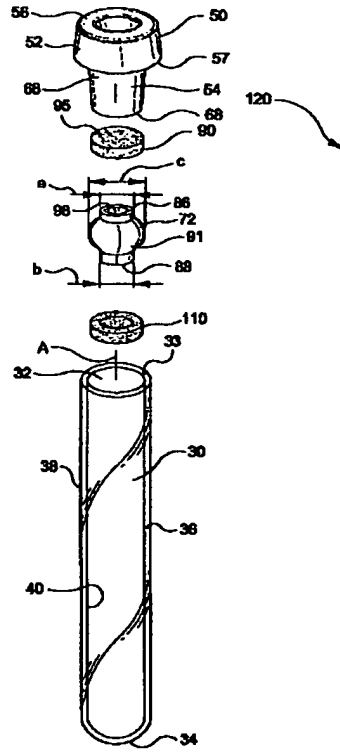
【図4】



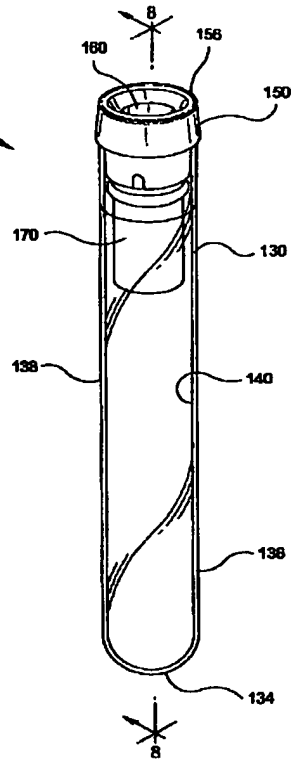
【図5】



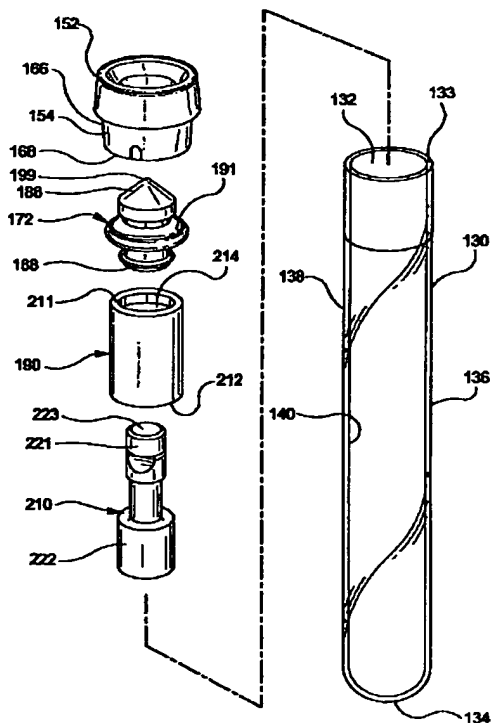
【図6】



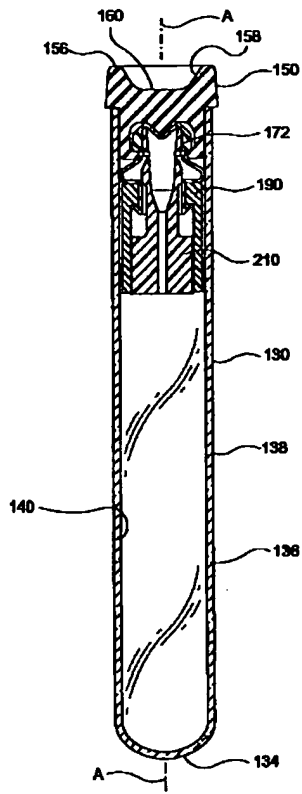
【図7】



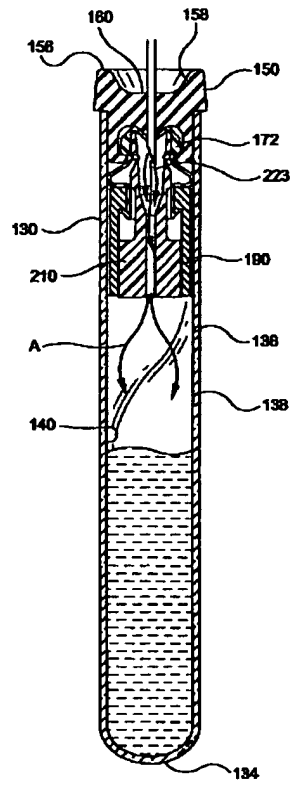
【図13】



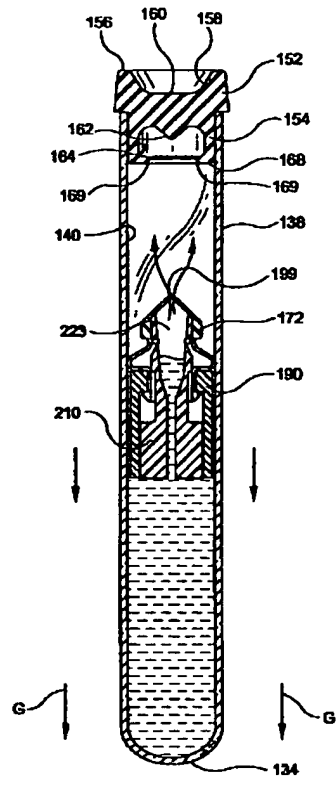
【図8】



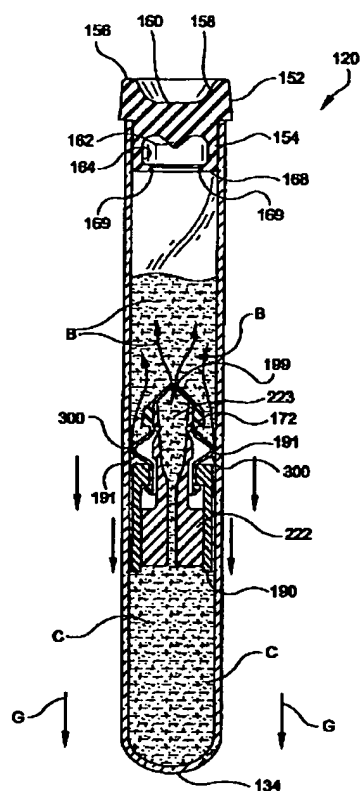
【図9】



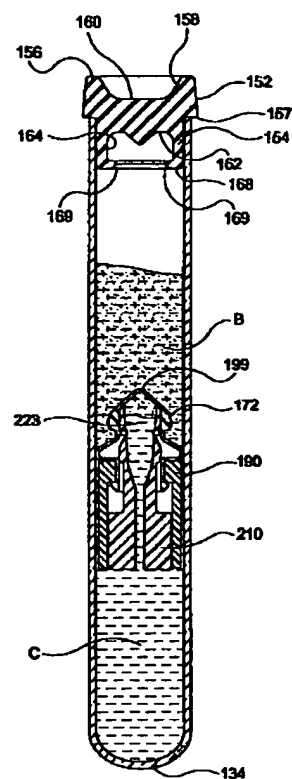
【図10】



【図11】



【図12】



フロントページの続き

(71)出願人 595117091

1 BECTON DRIVE, FRANKLIN LAKES, NEW JERSEY 07417-1880, UNITED STATES OF AMERICA

(72)発明者 ヘンリー ミラー

アメリカ合衆国 07011 ニュージャージー州 クリフトン イースト 8ティーンズ ストリート 16

【外国語明細書】

1. Title of the Invention

**ASSEMBLY AND METHOD FOR SEPARATING
COMPONENTS OF A FLUID SAMPLE**

2. Claims

1. An assembly for separating a fluid sample into a higher specific gravity phase and a lower specific gravity phase comprising:

a separator element comprising a bellows, a float and a ballast;
a said bellows comprising opposed first and second ends, a seal body extending between said ends and a central passageway extending through said bellows;
a said float is mounted to said first end of said bellows; and
a said ballast is mounted to said second end of said bellows.

2. An assembly for separating a fluid sample into a higher specific gravity phase and a lower specific gravity phase comprising:

a tube comprising an open end, a closed end, an inner diameter, an outer diameter and a sidewall extending between said open end and said closed end;

said sidewall comprising an outer surface and an inner surface;

a closure disposed in said open end of said tube;

a separator element movable axially in said tube under the action of centrifugal force;

said separator element providing selectively an annular seal and an open passage there around in response to pressure differentials in said tube above and below said separator;

said separator element comprising a bellows, a float and a ballast;

said bellows comprising opposed first and second ends, a seal body extending between said ends for selectively providing an interference fit and an open passage with said inner surface of said sidewall of said tube in response to alternating equal and different pressures above and below said separator and a central passageway extending through said bellows to direct said fluid sample into said assembly;

said float is mounted to said first end of said bellows and comprising a density less than the specific gravity of said fluid sample; and

said ballast is mounted to said second end of said bellows and comprising a density greater than the specific gravity of said fluid sample.

3. A method for separating a fluid sample into a higher specific gravity phase and a lower specific gravity phase, comprising the steps of:

(a) providing a tube comprising an open end, a closed end, an inner diameter, an outer diameter and a sidewall extending between said open end and said closed end and comprising an outer surface and an inner surface;

(b) providing a closure disposed in said open end of said tube comprising a resealable septum;

(c) providing a separator element comprising a bellows, a float and a ballast whereby said bellows comprises opposed first and second ends, a seal body extending between said ends for selectively providing an interference fit and an open passage with said inner surface of said sidewall of said tube in response to alternating equal and different pressures above and below said separator, and a central passageway extending through said bellows; said float comprising a resealable septum is mounted to said first end of said bellows and said ballast is mounted to said second end of said bellows;

- (d) providing said separator element in said tube whereby said seal body comprises an interference fit with said inner wall;
 - (e) providing a needle that penetrates said closure and said float;
 - (f) delivering a fluid sample to said tube whereby said sample enters through said needle and through said central passageway of said bellows and then into said body of said tube.
 - (g) removing said needle from said assembly whereby said septum of said closure and said float reseals;
 - (h) subjecting said tube with said separator element to centrifugation whereby said seal body separates from said inner wall of said tube and said separator migrates axially in said tube whereby the low density component of the sample migrates down the tube; and
 - (i) terminating said centrifugation whereby said seal body expands to its underformed shaping, sealing against said inner wall of said tube, thereby creating a barrier between said higher and lower density components of said fluid sample.
4. A separator for separating a fluid sample into a higher specific gravity phase and a lower specific gravity phase comprising:
- a separator element comprising a bellow member, a ballast member and a buoyancy member;

said bellow member comprising a bottom section, a top section, a seal body extending between said top section and said bottom section and an initially conically convex top wall at said top section;

said buoyancy member comprising a top section, a bottom section and a central passageway extending continuously between said ends;

said ballast member comprising a top end, a bottom end, a sidewall extending between said top end and said bottom end and a central passageway surrounded by said sidewall extending between said top end and said bottom end; and

whereby said bellow member is fitted within said convex top wall of said bellow member and said ballast member is joined to surround said buoyancy member whereby a central passageway extends from said convex top wall to said bottom end of said ballast member.

5. An assembly for separating a fluid sample into a higher specific gravity phase and a lower specific gravity phase comprising:

a tube comprising an open end, a closed end, an inner diameter, an outer diameter and a sidewall extending between said open end and said closed end;

said sidewall comprising an outer surface and an inner surface;

a closure disposed in said open end of said tube comprising means to engage said bellows member of said separator;

a separator element movable axially in said tube under the action of centrifugal force;

said separator element providing selectively an annular seal and an open passage there around in response to pressure differentials in said tube above and below said separator;

said separator element comprising a bellow member, a ballast member and a buoyancy member;

said bellows member, a bottom section, a top section, a seal body extending between said top section and said bottom section and an initially conically convex top wall at said top section;

said buoyancy member comprising a top section, a bottom section and a central passageway extending continuously between said ends; and

said ballast member comprising a top end, a bottom end, a sidewall extending between said top end and said bottom end and a central passageway surrounded by said sidewall extending between said top end and said bottom end.

6. A method for separating a fluid sample into a higher specific gravity phase and a lower specific gravity phase, comprising the steps of:

(a) providing a tube comprising an open end, a closed end, an inner diameter, an outer diameter and a sidewall extending between said open end and said closed end and comprising an outer surface and an inner surface;

(b) providing a separator element comprising a bellow member, a ballast member and a buoyancy member; said bellows member, a bottom section, a top section, a seal body extending between said top section and said bottom section and an initially conically convex top wall at said top section; said buoyancy member comprising a top section, a bottom section and a central passageway extending continuously between

said ends; and said ballast member comprising a top end, a bottom end, a sidewall extending between said top end and said bottom end and a central passageway surrounded by said sidewall extending between said top end and said bottom end;

(c) providing a closure disposed in said open end of said tube comprising means to engage said bellows member of said separator;

(d) engaging said separator with said closure;

(e) providing a needle that penetrates said closure and said float;

(f) delivering a fluid sample to said tube whereby said sample enters through said needle and through said central passageway of said bellows and then into said body of said tube.

(g) removing said needle from said assembly whereby said septum of said closure and said float reseals;

(h) subjecting said tube with said separator element to centrifugation whereby said seal body separates from said inner wall of said tube and said separator migrates axially in said tube whereby the low density component of the sample migrates down the tube; and

(i) terminating said centrifugation whereby said seal body expands to its undeformed shape, sealing against said inner wall of said tube, thereby creating a barrier between said higher and lower density components of said fluid sample.

3. Detailed Description of the Invention

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

This invention relates to a device and method for separating heavier and lighter fractions of a fluid sample. More particularly, this invention relates to a device and method for collecting and transporting fluid samples whereby the device and fluid sample are subjected to centrifugation in order to cause separation of the heavier fraction from the lighter fraction of the fluid sample.

Description of Related Art

Diagnostic tests may require separation of a patient's whole blood sample into components, such as serum or plasma, the lighter phase component, and red blood cells, the heavier phase component. Samples of whole blood are typically collected by venipuncture through a cannula or needle attached to a syringe or an evacuated collection tube. Separation of the blood into serum or plasma and red blood cells is then accomplished by rotation of the syringe or tube in a centrifuge. Such arrangements use a barrier for moving into an area adjacent the two phases of the sample being separated to maintain the components separated for subsequent examination of the individual components.

A variety of devices have been used in collection devices to divide the area between the heavier and lighter phases of a fluid sample.

The most widely used device includes thixotropic gel materials such as polyester gels in a tube. The present polyester gel serum separation tubes require special manufacturing equipment to prepare the gel and to fill the tubes. Moreover, the shelf-life of the product is limited in that overtime globules may be released from the gel mass. These globules have a specific gravity that is less than the separated serum and may float in the serum and may clog the measuring instruments, such as the instrument probes used during the clinical examination of the sample collected in the tube. Such clogging can lead to considerable downtime for the instrument to remove the clog.

No commercially available gel is completely chemically inert to all analytes. If certain drugs are present in the blood sample when it is taken, there can be an adverse chemical reaction with the gel interface.

Therefore, a need exists for a separator device that (i) is easily used to separate a blood sample; (ii) is independent of temperature during storage and shipping; (iii) is stable to radiation sterilization; (iv) employs the benefits of a thixotropic gel barrier yet avoids the many disadvantages of placing a gel in contact with the separated blood components; (v) minimizes cross contamination of the heavier and lighter phases of the sample during centrifugation; (vi) minimizes adhesion of the lower and higher density materials against the separator device; (vii) is able to move into position to form a barrier in less time than conventional methods and devices; (viii) is able to provide a clearer specimen with less cell contamination than conventional methods and devices; and (ix) can be used with standard sampling equipment.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is a method and assembly for separating a fluid sample into a higher specific gravity phase and a lower specific gravity phase. Desirably, the assembly of the present invention comprises a plurality of constituents. Preferably, the assembly comprises a container and a composite element.

Most preferably, the container is a tube and the composite element is a separator arranged to move in the tube under the action of centrifugal force in order to separate the portions of a fluid sample.

Most preferably, the tube comprises an open end, a closed end and a sidewall extending between the open end and closed end. The sidewall comprises an outer surface and an inner surface. The tube further comprises a closure disposed to fit in the open end of the tube with a resealable septum. Alternatively, both ends of the tube may be open, and both ends of the tube may be sealed by elastomeric closures. At least one of the closures of the tube may include a resealable septum.

Preferably, the separator element is releasably positioned at the open end of the tube with the closure. Alternatively, the separator element may also be releasably positioned at the closed end of the tube.

Preferably, the closure may further include a bottom recess that extends into the tube having a plurality of inwardly extending circumferentially spaced flexible walls or a flexible full ring for holding the separator.

Preferably, the separator element comprises an overall specific gravity at a target specific gravity of σ_t . The target specific gravity is that required to separate a fluid sample into at least two phases.

Preferably, the separator comprises at least two or more regions of differing specific gravities. Preferably, at least one of the regions is higher than the target specific gravity and at least one of the regions is lower than the target specific gravity.

Preferably, the separator element comprises a toroid or a bellows, a foam or a float and a sinker or a ballast. The bellows comprises opposed first and second ends and a seal body extending between the ends. The outer diameter of the seal body is larger than the inner

diameter of the tube for sealing engagement. Most preferably, the seal body has elastic properties.

Most preferably the float is securely mounted to the first end of the bellows and the ballast is securely mounted to the second end of the bellows.

Alternatively, the bellows comprises a first end that is a resealable septum and an open second end.

Preferably, the separator may be initially located at any position within the tube. Most preferably, the separator is held in position at the top of the tube by an interference fit between the seal body and the tube inner diameter.

Preferably, the separator has central passageway that extends from the first end through the seal body and to the second end of the bellows.

Preferably, the bellows has a specific gravity of about 0.8 to about 1.2. Most preferably, the bellows is made from an elastomer which has a 50% tensile modulus (YOUNGS) from about 100 psi to about 500 psi.

Desirably, the seal body may be comprised of any natural or synthetic elastomer or mixture thereof, that are inert to the fluid sample of interest and is flexible.

Preferably, the seal body comprises a qualitative stiffness, expressed as follows:

$$S^* = \frac{k}{a\rho_w D^2}$$

whereby S^* is the non-dimensional stiffness coefficient, k is a force required to deflect the bellows a given length, a is the applied acceleration, D is the diameter of the seal body and ρ_w is the density of water.

Desirably, the qualitative stiffness of the seal body is from about 0.00006 to about 190.

Preferably, the seal body may be subjected to a characteristic or radial deflection under an applied load, such as an axially applied load. The characteristic or radial deflection is defined as a change in length of the seal body relative to the change in cross section diameter of the seal body. Preferably, the seal body has a characteristic or radial deflection ratio of about 1.5 to about 3.5.

Preferably, the seal body when subjected to an applied load, such as centrifugation, to cause axial deformation of the seal body, the change in cross section diameter may be expressed as follows:

$$\frac{D_{\text{before}} - D_{\text{during}}}{D_{\text{before}}} \times 100\% = \Delta D_m$$

wherein ΔD_m is from about 5% to about 20%.

Therefore, a change in cross section diameter of the seal body is proportional to the undeflected cross section diameter of the seal body. Preferably, the proportion is from about .03 to about .20.

Desirably, the ballast is a substantially rigid moldable thermoplastic material such as polyvinyl chloride, polystyrene, polyethylene, polypropylene, polyethyleneterephthalate, stainless steel, polyester and mixtures thereof that are inert to the fluid sample of interest. Most preferably, the ballast is a high density material. Preferably, the ballast is mounted around the second end of the bellows so as not to interfere with the central passageway of the separator. Most preferably, the ballast has a useful specific gravity from about 1.1 to about 7.9.

Desirably, the float is attached to the first end of the bellows whereby the float is in direct communication with the central passageway. Preferably, the float comprises small holes to bleed the air out of the central passageway of the separator. Most preferably, the float has a density from about .06 to about .95. Preferably, the float is a low density material such as polyethylene, polypropylene, polystyrene, foam, an air encapsulated system or a mixture of materials that rescal.

Preferably, the separator has an aggregate specific gravity of about 1.028 to about 1.09 g/cc so that the separator will come to rest under centrifugal force substantially at the border between the heavier and lighter phases of a fluid sample under consideration.

Preferably, the separator as a whole will function under load created by an applied acceleration from about 300g to about 3000g.

Preferably, the separator is initially secured to the top area of the tube and in alignment with the closure. The separator is fitted at the top end of the tube whereby the bellows of the separator, which provides the largest diameter of the separator in its undeformed state, may have an interference fit with the inner surface of the sidewall of the tube.

In use, a fluid sample enters the assembly by needle. The needle penetrates the closure and the float of the separator. The sample enters the assembly through the needle and through the central passageway of the bellows and then into the body of the tube. The needle is withdrawn from the assembly and the septum of the closure and the float reseals.

The assembly is then subjected to centrifugation. Forces exerted by the centrifuge cause the seal body to separate from the inner wall of the tube whereby the seal body elongates due to the difference in the buoyancy of the different elements of the separator. Under centrifugation, the separator migrates axially down the tube towards the closed end to the desired interface.

Sufficient movement of the separator will cause the separator to contact the blood. The ballast at the second end of the bellows moves axially downward under the centrifugal loading. The optional air bleed holes in the float or the rescalable septum of the bellows serve to control the descent rate of the separator into the fluid sample.

Following immersion of the separator in the fluid, the float provides a buoyant upward force on the separator due to the displaced fluid. Simultaneously, the ballast provides an axial force downward on the separator. The combined forces stretch the seal body axially causing radial movement of the seal body inwardly which pulls it out of contact with the inner wall of the tube so that it is free to move axially without any frictional drag.

Therefore, a path is developed between the inner wall of the tube and the separator that permits the flow of the low-density component past the separator as it migrates down the tube. Migration of the separator terminates when it reaches the position between the lower density fluid component and higher density fluid or cellular/solid components, equal to its overall density. Upon terminating centrifugation, the seal body expands to its undeformed shape, sealing against the inner wall of the tube, thereby creating a barrier between the higher and lower density components of the sample fluid.

The separator's position at the top of the tube in alignment with the closure and the separator's float and central passageway, provides easy direct loading of the fluid sample into the tube. Thus, the fluid sample is easily delivered into the tube without exposing the uncentrifuged fluid sample to the outer surface area of the separator.

When the fluid sample is blood, the higher specific gravity portion that contains the cellular components is between the separator and the bottom of the tube after centrifugation. The lower specific gravity portion that contains the cell free serum or plasma fraction is between the float of the separator and the top of the tube.

The separator of the present invention comprises a useful range of parameters and there are two principle driving equations for defining the parameters:

$$\sigma_b V_b = \sigma_f V_f + \sigma_s V_s$$

(conservation of mass)

$$((\sigma_f - \sigma_b) V_f - (\sigma_s - \sigma_b) V_s) \rho_w = \frac{\delta \Delta D \cdot k}{a}$$

(force balance)

The following non-dimensional parameters may then be substitute into the force balance:

$$V_b^* = V_b / D^3; V_f^* = V_f / D^3; S^* = k / a \rho_w D^2$$

to arrive at:

$$((\sigma_f - \sigma_b) V_f^* - (\sigma_s - \sigma_b) V_s^*) = \delta \frac{\Delta D}{D} S^*$$

So as to scale prototypes to any size device, wherein the following are defined:

$\sigma_b, \sigma_f, \sigma_s$ are the specific gravities of the bellows, float and ballast, respectively;

V_b, V_f, V_s are the volumes of the bellows, float and ballast, respectively;

ρ_w is the density of water;

k is the separator spring constant;

a is the applied acceleration; and

δ is the deflection ration defined by: $\Delta L / \Delta D$, where ΔL is the change in length.

The left side of the equation can be an infinite number of combinations of materials and geometries and if it is equal to the product of the right side it can be concluded that the device will function.

Desirable values for the right side of the equation are as follows:

$$\delta = 1.5 - 3.5$$

$$\Delta D/D = .05 \text{ to } .2$$

$$S^* = 0.043 \text{ to } 0.220.$$

Alternatively, the separator element may comprise an arrangement comprising a bellow member, a ballast member and a buoyancy or a float member.

Most preferably, the bellow member is made of a material and shape which allows deflections caused by opposing forces.

Most preferably, the buoyancy member has a component density whereby it has the capability of floating in serum of a blood sample. Preferably, the buoyancy member is made of a low density material such as foam or a material or mixture of materials so that it simulates a low density material such as foam.

Most preferably, the ballast member has a component density whereby it has the capability of sinking in a blood sample. Preferably, the ballast member is made of a high density material such as a substantially rigid moldable thermoplastic material. Such materials include but are not limited to polyvinyl chloride, polystyrene, polyethylene, polypropylene, stainless steel, polyester and mixtures thereof that are inert to the fluid sample of interest.

Most preferably, the separator element is arranged whereby the ballast member and buoyance members are connected and a central passageway extends through them. The bellow member covers the entrance to the central passageway and provides a pierceable barrier extending across the entrance to the central passageway.

Most preferably, the separator elements are assembled to create opposing forces to deflect the bellow member inwardly and allow it to move axially in the tube while under the proper loading.

Most preferably, the overall density of the separator is the target density σ_t whereby to cause the device to position itself between the higher and lower density of a fluid sample.

Desirably, the bellow member may be comprised of any natural or synthetic elastomer or mixture thereof, that are inert to the fluid sample of interest and is flexible.

Preferably, the bellow member comprises a qualitative stiffness, expressed as follows:

$$S^* = \frac{k}{a\rho_w D^3}$$

whereby S^* is the non-dimensional stiffness coefficient, k is a force required to deflect the bellow member a given length, a is the applied acceleration, D is the diameter of the bellow member and ρ_w is the density of water.

Desirably, the qualitative stiffness of the bellow member is from about 0.00006 to about 190.

Preferably, the bellow member may be subjected to a characteristic or radial deflection under an applied load, such as an axially applied load. The characteristic or radial deflection is defined as a change in length of the bellow member relative to the change in cross section diameter of the bellow member. Preferably, the bellow member has a characteristic or radial deflection ratio of about 1.5 to about 3.5.

Preferably, the bellow member when subjected to an applied load, such as centrifugation, to cause axial deformation, the change in cross section diameter may be expressed as follows:

$$\frac{D_{\text{before}} - D_{\text{during}}}{D_{\text{before}}} \times 100\% = \Delta D_m$$

wherein ΔD_m is from about 5% to about 20%.

Therefore, a change in cross section diameter of the bellow member is proportional to the undeflected cross section diameter of the bellow member. Preferably, the proportion is from about .03 to about .20.

Desirably, the ballast member is a substantially rigid moldable thermoplastic material such as polyvinyl chloride, polystyrene, polyethylene, polypropylene, polyester and mixtures thereof that are inert to the fluid sample of interest. Most preferably, the ballast member is a high density material. Most preferably, the ballast member has a useful specific gravity from about 1.1 to about 7.9.

Desirably, the buoyancy member has a useful specific gravity from about .06 to about .95. Preferably, the buoyancy member is a low density material such as foam or encapsulated air.

Preferably, the separator has an aggregate specific gravity of about 1.028 to about 1.09 g/cc so that the separator will come to rest under centrifugal force substantially at the border between the heavier and lighter phases of a fluid sample under consideration.

Preferably, the separator as a whole will function under load created by an applied acceleration from about 300g to about 3000g.

Preferably, the separator is initially secured to the bottom recess of the closure. The separator is fitted with the closure whereby the bellows member of separator, which provides the largest diameter of the separator in its undeformed state, has a fit with the bottom recess of the closure. Alternatively, the separator may also be releasably positioned at the closed end of the tube.

In use, a fluid sample enters the assembly by needle. The needle penetrates the closure and the bellow member of the separator. The sample enters the assembly through the needle and through the central passageway of the separator and then into the body of the tube. The needle is withdrawn from the assembly and the septum of the closure and the bellow member reseals.

The assembly is then subjected to centrifugation. Forces exerted on the separator by the centrifuge cause the separator to separate from the closure or move from its initial position whereby the bellow member elongates as the separator migrates due to the forces pulling on it. Under centrifugation, the separator is released from the closure. The separator migrates axially down the tube towards the closed end.

Sufficient movement of the separator will cause the separator to contact the blood. Air trapped in the central passageway creates a buoyancy that could prevent further sinking of the separator into the fluid. However, the trapped air vents through a defect in the bellow member that is caused by the needle. This venting of air permits further movement of the separator into the fluid.

Following immersion of the separator in the fluid, the buoyancy member provides a buoyant upward force on the separator due to the displaced fluid. Simultaneously, the ballast member provides an axial force downward on the separator. The combined forces stretch the bellow member axially and pulls it out of contact with the closure so that it is free to move axially without any frictional drag.

Therefore, a path is developed between the inner wall of the tube and the separator that permits the flow of the low-density component past the separator as it migrates down the tube. Migration of the separator terminates when it reaches the position between the lower density fluid component and higher density fluid or cellular/solid components, equal to its overall density. Upon terminating centrifugation, the bellow member expands to its

undeformed shape, sealing against the inner wall of the tube, thereby creating a barrier between the higher and lower density components of the sample fluid.

The separator's position at the top of the tube in alignment with the closure and the separator's penetrable bellows member and central passage, provides easy direct loading of the fluid sample into the tube. Thus, the fluid sample is easily delivered into the tube without exposing the uncentrifuged fluid sample to the outer surface area of the separator.

When the fluid sample is blood, the higher specific gravity portion that contains the cellular components is between the separator and the bottom of the tube after centrifugation. The lower specific gravity portion that contains the cell free serum or plasma fraction is between the bellows of the separator and the top of the tube.

The separator of the present invention comprises a useful range of parameters and there are two principle driving equations for defining the parameters:

$$\sigma_1 V_1 = \sigma_f V_f + \sigma_s V_s$$

(conservation of mass)

$$((\sigma_f - \sigma_1) V_f - (\sigma_s - \sigma_1) V_s) \rho_w = \frac{\delta \cdot \Delta D \cdot k}{a}$$

(force balance)

The following non-dimensional parameters may then be substitute into the force balance:

$$V_s^* = V_s / D^3; V_f^* = V_f / D^3; S^* = k / a \rho_w D^2$$

to arrive at:

$$((\sigma_f - \sigma_1) V_f^* - (\sigma_s - \sigma_1) V_s^*) = \frac{\delta \cdot \Delta D \cdot S^*}{D}$$

So as to scale prototypes to any size device, wherein the following are defined:

σ_b , σ_f , σ_s are the specific gravities of the bellow member, buoyance member and ballast member, respectively;

V_b , V_f , V_s are the volumes of the bellow member, buoyance member and ballast member, respectively;

ρ_w is the density of water;

k is the separator spring constant;

a is the applied acceleration; and

δ is the deflection ration defined by: $\Delta L/\Delta D$, where ΔL is the change in length.

The left side of the equation can be an infinite number of combinations of materials and geometries and if it is equal to the product of the right side it can be concluded that the device will function.

Desirable values for the right side of the equation are as follows:

$$\delta = 1.5 - 3.5$$

$$\Delta D/D = .05 \text{ to } .2$$

$$S^* = 0.043 \text{ to } 0.220.$$

The assembly of the present invention is advantageous over existing separation products that use gel. In particular the assembly of the present invention will not interfere with analytes as compared to gels that may interfere with analytes. Another attribute of the present invention is that the assembly of the present invention will not interfere with therapeutic drug monitoring analytes.

Most notably, is that the time to separate a fluid sample into separate densities is achieved in substantially less time with the assembly of the present invention as compared to assemblies that use gel.

Another notable advantage of the present invention is that fluid specimens are not subjected to low density gel residuals that are at times available in products that use gel.

A further attribute of the present invention is that there is no interference with instrument probes.

Another attribute of the present invention is that samples for blood banking tests are more acceptable than when a gel separator is used.

Another attribute of the present invention is that only the substantially cell-free serum fraction of a blood sample is exposed to the top surface of the separator, thus providing practitioners with a clean sample.

Additionally, the assembly of the present invention does not require any additional steps or treatment by a medical practitioner, whereby a blood or fluid sample is drawn in the standard fashion, using standard sampling equipment.

DETAILED DESCRIPTION

The present invention may be embodied in other specific forms and is not limited to any specific embodiments described in detail, which are merely exemplary. Various other modifications will be apparent to and readily made by those skilled in the art without

departing from the scope and spirit of the invention. The scope of the invention will be measured by the appended claims and their equivalents.

One embodiment of the present invention is illustrated in FIGS. 1 to 6, wherein assembly 20 comprises a tube 30, a closure 50 and a separator 70.

Tube 30 has an open end 32 that includes a top edge 33, a closed end 34 and a sidewall 36 extending between the open end and the closed end. Sidewall 36 has an outer surface 38 and an inner surface 40. Tube 30 defines a receptacle with a central axis "A".

Tube 30 is preferably made from a substantially transparent and rigid material. Suitable materials for the tube include glass, polystyrene, polyethyleneterephthalate, polycarbonate and the like.

Closure 50 is disposed to fit over open end 32 of tube 30. Closure 50 comprises an annular upper portion 52 which extends over top edge 33 of sidewall 36 and a lower annular portion or skirt 54 of lesser diameter than the annular upper portion 52 which extends into and forms an interference fit with inner surface 40 of sidewall 36 for maintaining stopper 50 in place in open end 32.

Annular upper portion 52 includes a top surface area 56, sidewall 58 that converges from surface area 56 towards upper well area 60. Well area 60 is most preferably a thin diaphragm or a self sealing septum for directing and receiving the point of a needle to be inserted into and through the stopper.

Lower annular skirt portion 54 defines a lower well 62, an inner wall surface, 64 an outer wall surface 66 and a bottom surface 68. Well area 60 and lower well area 62 define a thin diaphragm or self-sealing septum through which a needle may be inserted. The self sealing septum material allows penetration by a piercing element such as a needle and then reseals when the piercing element is withdrawn.

An annular ledge or abutment 57 separates annular upper portion 52 and lower annular portion 54.

Preferably, the closure may be made of natural rubber elastomer, synthetic thermoplastic and thermoset elastomeric materials. Preferably, the closure is made of a resilient elastomeric material whereby the septum is self-sealing.

As shown in FIG. 6, separator 70 comprises an elastic toroid or an elastic bellows 72, a low-density foam or a low density float 90 and a high-density sinker or a high density ballast 110. The components of the separator are formed from materials to exhibit a combined density less than the density of red blood cells, but greater than the density of serum of a blood sample.

Bellows 72 includes a top section 86, a bottom section 88, and a seal body 91 extending from the top section to the bottom section with a central passageway 98 extending between the ends and the seal body.

Low-density float 90 is located at top section 86 and ballast 110 is located at bottom section 88. Ballast 110 surrounds bottom section 88 without obstructing central passageway 98. Low density float 90 is at top section 86 and in direct alignment with central passageway 98.

Low-density float 90 comprises small holes 95 to bleed air out of central passageway 98 when in use.

The outside diameter "a" of top section 86 and the outside diameter "b" of bottom section 88 is less than the outside diameter "c" of the seal body when the seal body is in its undeformed position.

Seal body 91 of bellows 72 and the inner wall of the tube form an interference fit. The low-density float and the high-density ballast do not interfere with the inner wall of the tube.

Bellows 72 may be assembled by mounting float 90 over top section 86 and ballast 110 around the outer circumference of bottom end 88. The separator is then inserted into the open end of the tube. Sufficient radial interference causes the seal body to sealingly engage the inner tube sidewall.

As shown in FIG. 3, a liquid sample A is delivered to the tube by a needle that penetrates closure 50 in upper well area 60 and the float. For purposes of illustration only, the liquid sample is blood. The liquid sample is delivered into the passageway of the separator so that the liquid sample is introduced between closed end 34 of the tube and the separator whereby the outer surface of all components of the separator are substantially free of any contact with the fluid sample.

As shown in FIG. 4 when assembly 20 is subjected to centrifugation or axial centrifugation force, seal body 91 of separator 70 deflects, releases from the inner wall of the tube and descends towards closed end 34 of tube 30. As the separator descends, a lower specific gravity fraction B of fluid sample A moves upwardly past the separator. Air will be trapped in the passageway when the bottom section of the bellows contacts the fluid sample. This trapped air could restrict further downward movement of the separator. However, the small holes in the float defines a path through which trapped air may escape the passageway. Thus, separator 70 is permitted to sink into the fluid sample.

As the separator descends, seal body 91 of the separator deflects reducing its diameter and eliminating its interference fit with the inner wall of the tube. This opens up a path 100 between the tube and the separator, permitting the flow of the low-density component of the fluid past the separator as the separator migrates down the tube. The low residual density component inside the passageway 98 of the separator will migrate downwardly and upwardly past the separator.

As shown in FIGS. 5 and 5A, after centrifugation is terminated, the absence of the centrifugal load will cause tubular portion to resiliently return toward an underformed condition and tightly seal with the inner wall of the tube as shown in FIG. 5. Thus, separator 70 serves as a divider between lower specific gravity portion B and higher specific gravity portion C of the liquid sample.

Tube 30 is compatible with most of the numerous additives used in sample collection tubes such as citrates, silicone, silicates, EDTA and the like that are used to condition the sample either to facilitate or retard clotting, or to preserve the sample for a particular analysis. It is within the purview of this invention that one or more additives may be used in the present invention for particular applications.

FIGS. 7-13 represent an alternative embodiment of the present invention.

As illustrated in FIGS. 7-13, the alternative embodiment comprises assembly 120, which comprises a tube 130, a closure 150 and a separator 170.

Tube 130 has an open end 132 that includes a top edge 133, a closed end 134 and a sidewall 136 extending between the open end and the closed end. Sidewall 136 has an outer surface 138 and an inner surface 140. Tube 130 defines a receptacle with a central axis "A".

Tube 130 is preferably made from a substantially transparent and rigid material. Suitable materials for the tube include glass, polystyrene, polycyleneterephthalate, polycarbonate and the like.

Closure 150 is disposed to fit over open end 132 of tube 130. Closure 150 comprises an annular upper portion 152 which extends over top edge 133 of sidewall 136 and a lower annular portion or skirt 154 of lesser diameter than the annular upper portion 152 which

extends into and forms an interference fit with inner surface 140 of sidewall 136 for maintaining stopper 150 in place in open end 132.

Annular upper portion 152 includes a top surface area 156, sidewall 158 that converges from surface area 156 towards upper well area 160. Well area 160 is most preferably a thin diaphragm or a self sealing septum for directing and receiving the point of a needle to be inserted into and through the stopper.

Lower annular skirt portion 154 defines a lower well 162, an inner wall surface, 164 an outer wall surface 166 and a bottom surface 168. Well area 160 and lower well area 162 define a thin diaphragm or self-sealing septum through which a needle may be inserted. The self sealing septum material allows penetration by a piercing element such as a needle and then reseals when the piercing element is withdrawn.

An annular ledge or abutment 157 separates annular upper portion 152 and lower annular portion 154. Located on bottom surface 168 of lower annular portion 154 are gripping means 169 that are used to initially align and hold the separator.

Preferably, the closure maybe made of natural rubber elastomer, synthetic thermoplastic and thermoset elastomeric materials. Preferably, the closure is made of a resilient elastomeric material whereby the septum is self-sealing.

As shown in FIGS. 12 and 13, separator 170 comprises a bellow member 172, a low-density buoyancy or float member 190 and a high-density sinker or ballast member 210. The components of the separator are formed from materials to exhibit a combined density less than the density of red blood cells, but greater than the density of serum of a blood sample.

Buoyancy member 190 comprises a top section 211 a bottom section 212 and a central passageway 214 extending continuously between the ends.

Bellow member 172 comprises a rupturable elastomeric material such as Kraton copolymer, a urethane or PVC. Bellow member 172 includes a bottom 188, a top 186, a seal body 191 extending between the top and bottom, an initially conically convex top wall 199 at top 186.

Ballast member 210 comprises a cylindrical sidewall 220 extending from a top end 221 to a bottom end 222 and a central passageway 223 extending between the top and bottom ends.

The separator is assembled whereby ballast member 210 is fitted with bellow member 172 top end 221 of ballast member 210 is fitted within convex top wall 199 and then the bottom end of the ballast member is joined with top section 211 of the buoyance member whereby central passageway 223 extends from top wall 199 through to bottom end 222 of the ballast member 210.

As shown in FIG. 9, a liquid sample A is delivered to the tube by a needle that penetrates closure 150 in upper well area 160 and conical top wall 199 of bellow member 172. For purposes of illustration only, the liquid sample is blood. The liquid sample is delivered into the passageway of the separator so that the liquid sample is introduced between closed end 34 of the tube and the separator whereby the outer surface of all components of the separator are substantially free of any contact with the fluid sample.

As shown in FIGS. 10 and 11 when assembly 120 is subjected to centrifugation or axial centrifugation force, seal body deflects, whereby the separator release from the closure and descends towards closed end 134 of tube 130. As the separator descends, a lower specific gravity fraction B of fluid sample A moves upwardly past the separator.

As the separator descends, seal body 191 of the separator deflects reducing its diameter and eliminating its interference fit with the inner wall of the tube. This opens up a path 300 between the tube and the separator, permitting the flow of the low-density

component of the fluid past the separator as the separator migrates down the tube. The low residual density component inside central passageway 223 of the separator will migrate downwardly and upwardly past the separator.

After centrifugation is terminated, the absence of the centrifugal load will cause the seal body to resiliently return toward an undeformed condition and tightly seal with the inner wall of the tube as shown in FIG. 12. Thus, separator 170 serves as a divider between lower specific gravity portion B and higher specific gravity portion C of the liquid sample.

Tube 130 is compatible with most of the numerous additives used in sample collection tubes such as citrates, silicone, silicates, EDTA and the like that are used to condition the sample either to facilitate or retard clotting, or to preserve the sample for a particular analysis. It is within the purview of this invention that one or more additives may be used in the present invention for particular applications.

EXAMPLE 1

An assembly of the present invention was compared to a commercially available product that uses a gel as the separator mechanism. Ten samples of the present invention and ten samples of the commercial product were used. The commercial product was VACUTAINER Brand PLUS SST® tubes (trademarks of and manufactured by Becton Dickinson and Co., Franklin Lakes, NJ) (Catalog No. 367988).

The separator of the present invention comprising a bellows, a float, and a ballast were made from separate molds using an injection molding process. The bellows was made from a GLS Dynaflex® G6725 thermoplastic elastomer compound (DYNAFLEX® is a trademark of and manufactured by GLS Corporation, Cary, Illinois) having a specific gravity of 0.889. The float was made from a pre-compounded blend of Eastman LDPE 1870-A and 3M Scotchlite™ glass bubbles S60 (SCOTCHLITE™ is a trademark of and manufactured by 3M, St. Paul, MN) to yield a specific gravity of about 0.809. The ballast was made from Eastar® MN058

copolyester (EASTAR® is a trademark of and manufactured by Eastman Chemical Company, Kingsport, TN) with a specific gravity of about 1.335.

The separator was assembled with a closure designed to receive the separator and then with a tube. The assembly was assembled and evacuated to a level which yield 8.5 ml blood draw.

A blood sample was directed into each of the ten samples of the present invention and the commercial product. Each sample was placed in a floor model centrifuge and centrifuged at 1000 RCP for five minutes. The separator of the present invention and that of the commercial product migrated into position and formed a seal between the serum and the red blood cells/clot. The serum analytes were then measured and reported in Table 1. In clinical chemistry, analytes (components in human blood) are measured and used to aid in the diagnosis and monitoring of diseased states in human patients. The results of Table 1 show that the present invention, which has a non-gel separator, yields comparable serum analyte values as to the commercial product that contains a gel as the separator.

TABLE 1

Analyte N=10	Glucose	BUN	Creatinine	Sodium
Present invention	124.2	14.5	1.0	138.1
PLUS SST	124	14.5	0.96	138.1

Analyte N=10	Potassium	Chloride	CO2	Magnesium
Present invention	4.4	101.5	21.9	1.65
PLUS SST	4.35	100.7	21.7	1.63

Analyte N=10	Calcium	Inorganic phosphorous	Total Protein	Albumin
Present invention	9.3	3.53	7.15	4.3
PLUS SST	9.3	3.57	7.15	4.2

Analyte N=10	Bilirubin	Alkaline Phosphatase	LDH, Total	GGT	AST
Present invention	0.7	65.2	161.5	23.2	26
PLUS SST	0.6	63.5	161.7	23.1	25.1

Analyte N-10	ALT	Uric Acid	Iron	Triglyceride	Cholesterol
Prototype	25	43	99.9	127.1	199.6
PLUS SST	25	43	97.5	123.6	197.2

EXAMPLE 2

The separator of the present invention comprising a bellows, a float, and a ballast, were made from separate molds using an injection molding process. The bellows was made from GLS Dynaflex® G6725 thermoplastic elastomer compound (DYNAFLEX® is a trademark of and manufactured by GLS Corp., Gary, Ill) having a specific gravity of 0.889. The float was made from a pre-compounded blend of Dow LDPE 9931 and Uniroyal Chemical Celogen® 754A to yield a specific gravity of 0.782. The ballast was made from Eastar® MN058 copolyester (ESTAR® is a trademark of and manufactured by Eastman Chemical Company, Kingsport, TN) with a specific gravity of 1.335. The separator was assembled with a closure designed to receive the separator and then with a tube. The assembly was assembled and evacuated to a level which yield 8.5 ml blood draw.

A blood sample was directed into each sample. Then each sample was placed in a floor model centrifuge and centrifuged for three minutes. The separator of the present invention and that of the commercial product migrated into position and formed a seal between the serum and the red blood cells/clot. The serum analytes were then measured and reported in Table 2.

TABLE 2

Analyte	Phospholipid	BUN	Creatinine	Creatine Kinase	Sodium
Present Invention	209.9	13.23	0.71	108.9	139.7
PLUS SST	208.2	13.3	0.715	107.7	139.7

Analyte	Potassium	Chloride	UICB	Cholinesterase	Calcium
Present Invention	4.1	101.5	280.9	283.4	9.4
PLUS SST	4.1	101.5	277.2	281.8	9.4

Analyte	Inorganic phosphorus	Total Protein	Albumin	Direct Bilirubin	Total Bilirubin	
Present Invention	4.1	7.3	4.41	0.165	0.683	
PLUS SST	3.4	7.2	4.39	0.163	0.685	
Analyte	Bilirubin	Alkaline Phosphates	LDH. Total	GGT	LAP	AST
Present Invention	0.165	184.6	325.2	17.95	56.1	23
PLUS SST	0.163	182.6	325.9	18	56.1	22.8

Analyte	Amylase	ALT	Uric Acid	Iron	Triglyceride	Cholesterol
Present Invention	1972	21.3	56.1	89.5	94	183
PLUS SST	194.8	21.5	56.1	89.5	91.5	182.2

EXAMPLE 3

An assembly of the present invention was compared to a commercially available product that has a gel component as the separator mechanism. A sample of the present invention and a sample of the commercial product were used. The commercial product was VACUTAINER Brand PLUS SST® tubes (trademarks of a manufactured by Becton Dickinson and Co., Franklin Lakes, NJ, Catalog No. 367988). The separator of the present invention comprising a bellows, a float, and a ballast, were made from separate molds using an injection molding process. The bellows was made from GLS Dynaflex® G6730 thermoplastic elastomer compound (DYNAFLEX® is a trademark of an manufactured by GLS Corp., Gary, Ill) having a specific gravity of 0.889. The float was made from a pre-compounded blend of Dow LDPE 993I and Uniroyal Chemical Cologen® 754A to yield a specific gravity of 0.782. The ballast was made from pigmented Eastar® MN058 copolyester (EASTAR® is a trademark of and manufactured by Eastman Chemical Co., Kingsport, TN) with a specific gravity of 1.335. The separator was positioned at the bottom of the tube.

A blood sample was directed into each of the samples of the present invention and the commercial product. Then each sample was placed in a floor model centrifuge and centrifugal for ten minutes. The separator of the present invention and that of the commercial product migrates into position and forms a seal between the plasma and the red blood cells. The plasma analytes were measured and reported in Table 3.

TABLE 3

	Glucose		BUN		Creatinine		Sodium	
	Initial	24hrs	Initial	24hrs	Initial	24hrs	Initial	24 hrs
Present Invention Tube N=3	51	38	19	19	1.1	1.1	140	143
PLUS PST Tube N=1	49	29	19	20	1.1	1.2	142	142

	Potassium		Chloride		Calcium		Phosphorus, Inorganic	
	Initial	24hrs	Initial	24hrs	Initial	24hrs	Initial	24 hrs
Present Invention Tube N=3	4.1	4.4	104	104	9.3	9.7	3.7	3.6
PLUS PST Tube N=1	4.0	4.2	104	104	9.5	9.6	3.9	3.9

	Protein, Total		Albumin		Cholesterol		Bilirubin, Total	
	Initial	24hrs	Initial	24hrs	Initial	24hrs	Initial	24 hrs
Present Invention Tube N=3	7.8	7.8	4.6	4.7	176	179	1.0	0.8
PLUS PST Tube N=1	7.7	7.7	4.6	4.7	175	173	1.0	0.8

	Alkaline Phosphatase		LDH		GGT		AST	
	Initial	24hrs	Initial	24hrs	Initial	24hrs	Initial	24 hrs
Present Invention Tube N=3	0.97	0.67	153	166	12	13	23	22
PLUS PST Tube N=1	1.0	0.8	149	170	13	13	23	22

	ALT		Uric Acid		Iron, Total		Triglycerides	
	Initial	24hrs	Initial	24hrs	Initial	24hrs	Initial	24 hrs
Present Invention Tube N=3	17	18	3.8	4.1	351	352	82	87
PLUS PST Tube N=1	17	17	3.7	4.0	344	353	81	83

4. Brief Description of the Drawings

FIG. 1 is a perspective view of the assembly of the present invention.

FIG. 2 is a longitudinal sectional view of the assembly of FIG. 1 taken along line 2-2 thereof.

FIG. 3 is a longitudinal sectional view of the assembly of FIG. 1 taken along line 2-2 thereof illustrating fluid delivery into the assembly by a needle.

FIG. 4 illustrates that assembly under centrifugation and the release of the separator from the gripping means of the closure.

FIGS. 5 and 5A illustrates the assembly after centrifugation and the separation of the liquid sample into higher and lower specific gravities.

FIG. 6 is a perspective view of the unassembled elements of the assembly of the present invention.

FIG. 7 is a perspective view of an alternate embodiment of the assembly of the present invention.

FIG. 8 is a longitudinal sectional view of the assembly of FIG. 7 taken along line 8-8 thereof.

FIG. 9 is a longitudinal sectional view of the assembly of FIG. 7 taken along line 8-8 thereof illustrating fluid delivery into the assembly by a needle.

FIG. 10 and 11 illustrates that assembly under centrifugation and the release of the separator from the gripping means of the closure.

FIG. 12 illustrates the assembly after centrifugation and the separation of the liquid sample into higher and lower specific gravities.

FIG. 13 is a perspective view of the unassembled elements of the assembly of the present invention.

FIG-1

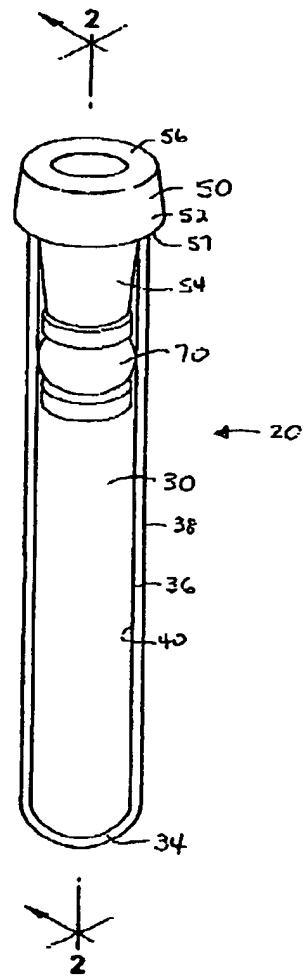


FIG-2

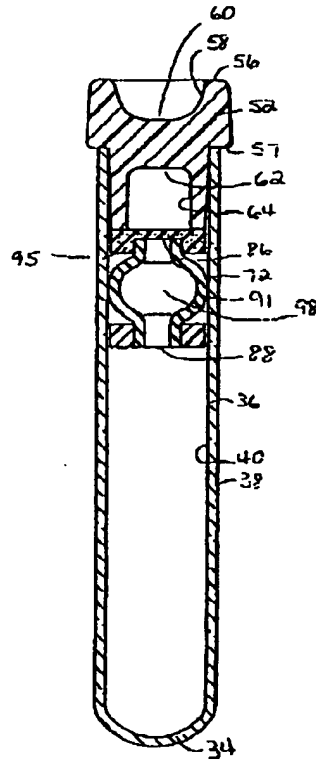


FIG-3

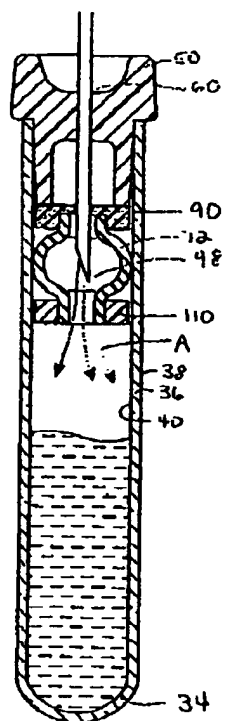


FIG-5

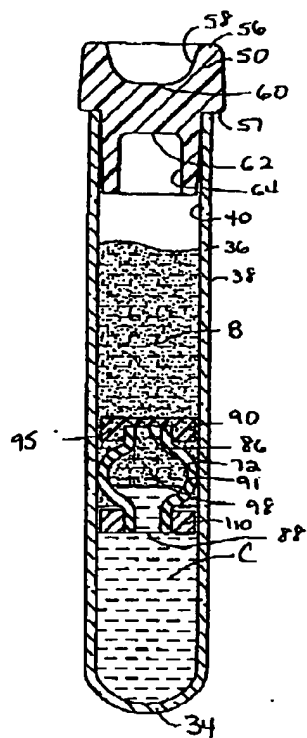


FIG-5A

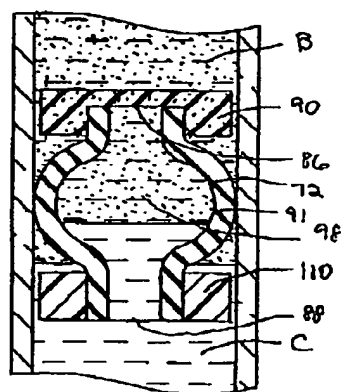


FIG-6

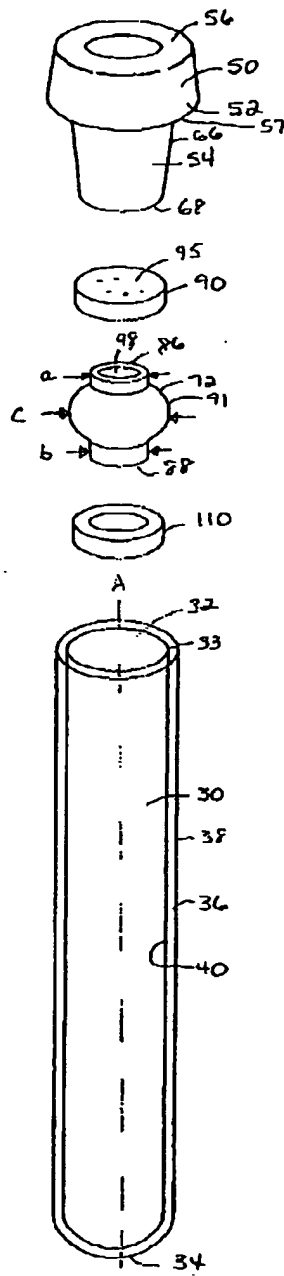


FIG-7

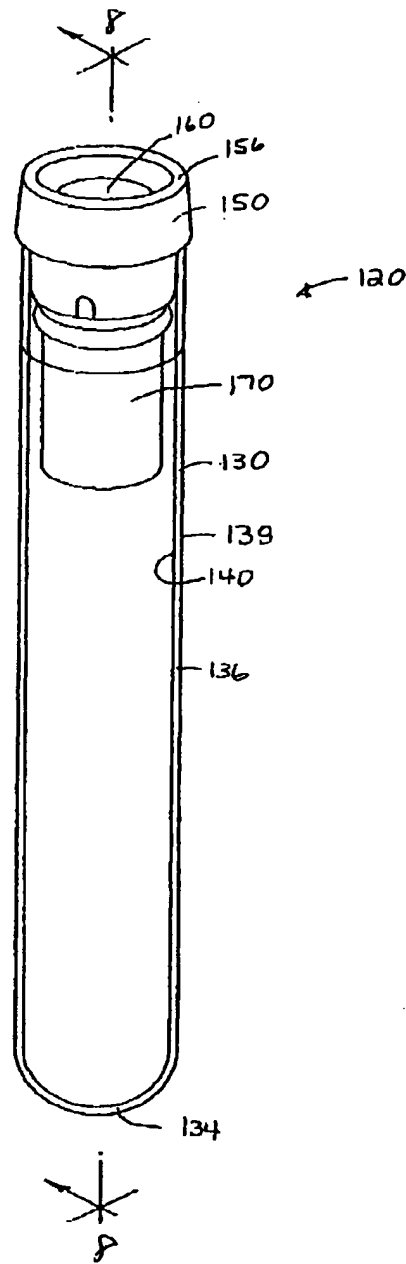


FIG-8

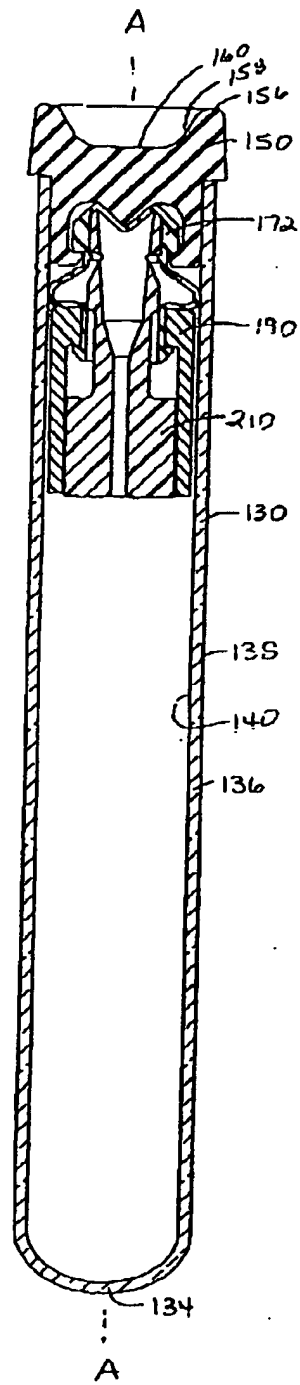


FIG-9

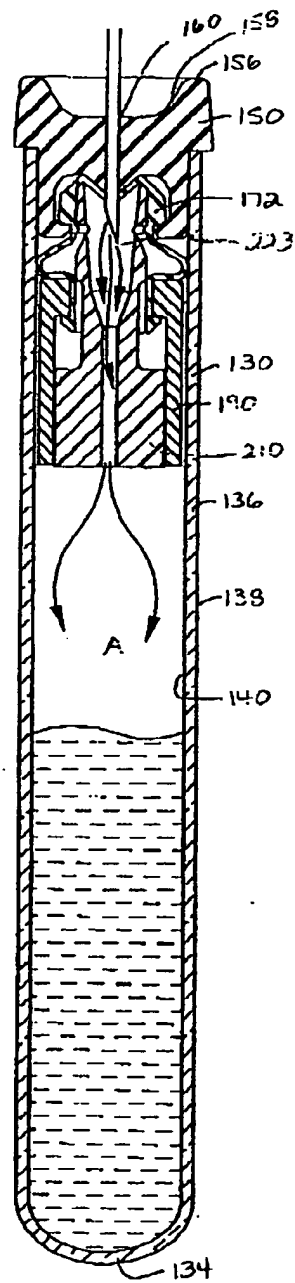


FIG-10

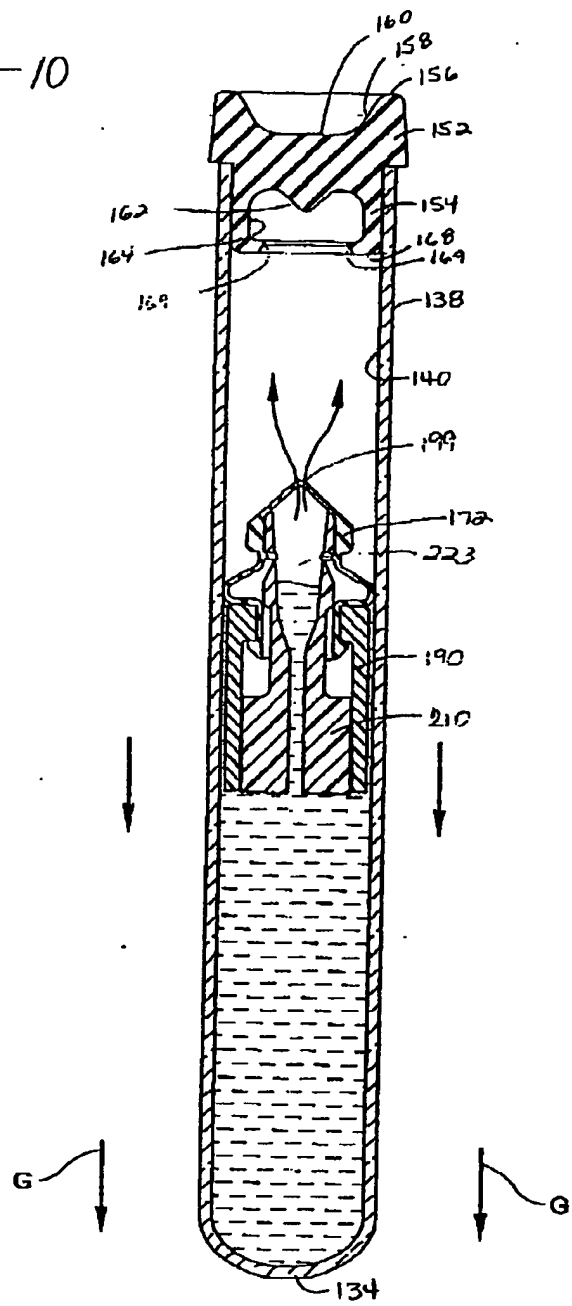


FIG- 11

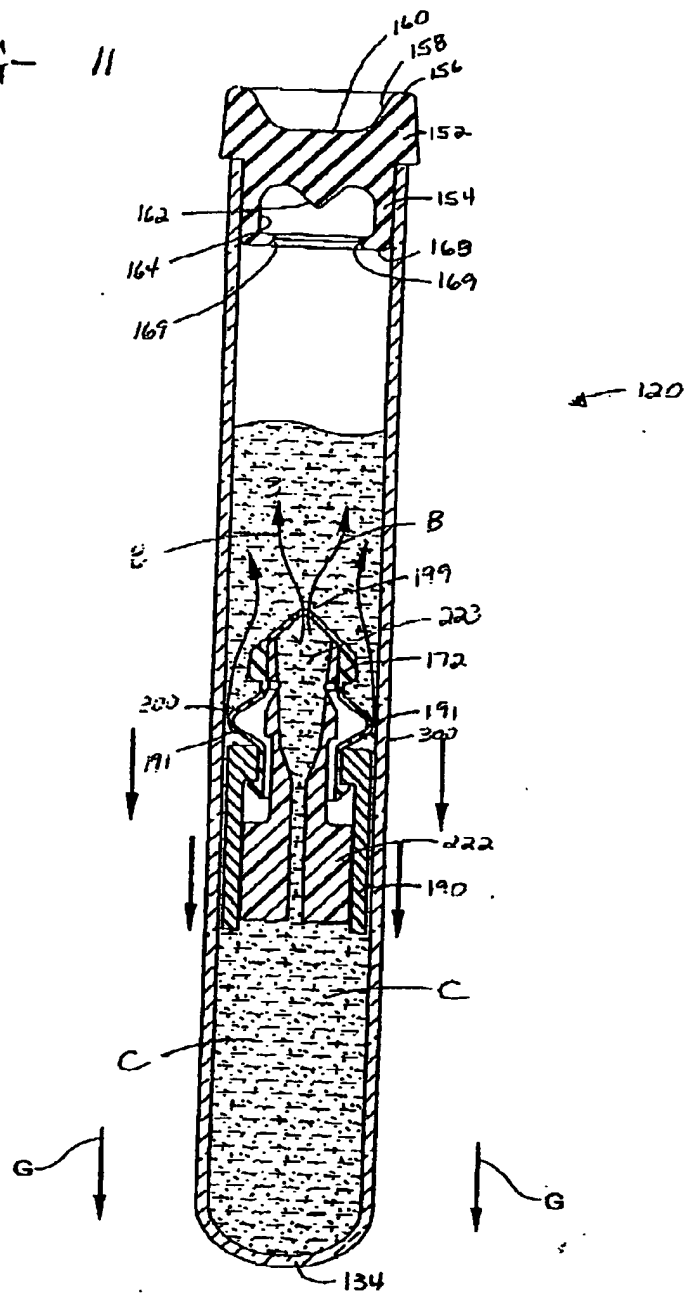
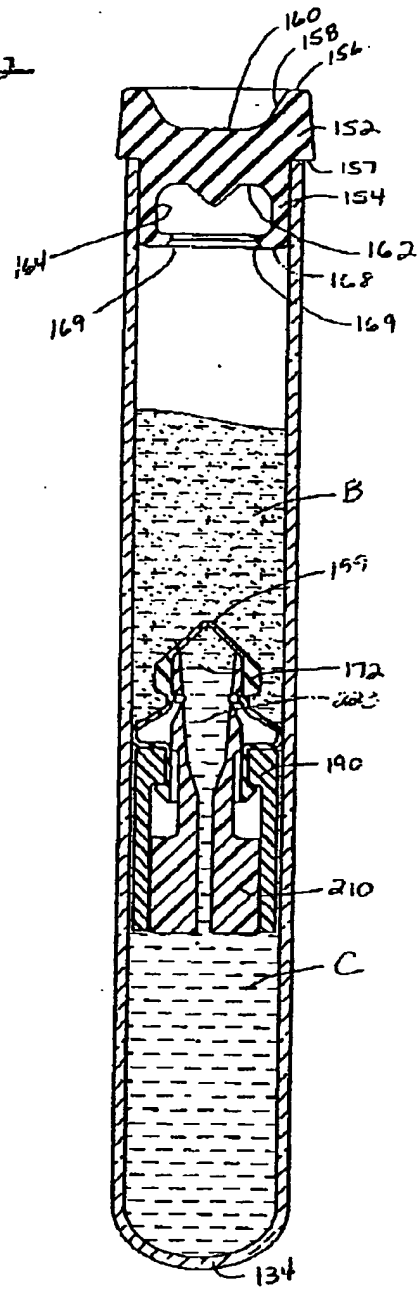


FIG- 12



1. Abstract

A device and method for separating heavier and lighter fractions of a fluid sample. The device includes a plurality of constituents comprising a container and a composite element in the container. The composite element is a separator comprising at least two components and more particularly, a bellows with a seal body, a low-density float and a high-density ballast. A fluid sample is delivered to the container and the device is subjected to centrifugation whereby the centrifugal load causes the seal body of the separator to deform so that the separator migrates through the fluid sample and then stabilizes between the heavier and lighter fractions of the fluid sample. The seal body of the separator will resiliently return to its initial configuration upon termination of the centrifugal load such that the seal body sealingly engages the container and the composite element separates the heavier and lighter fractions of the fluid sample.

2. Representative Drawing

FIG. 2